

I. melléklet

**Tudományos következtetések és a forgalombahozatali engedély(ek) feltételeit érintő
módosítások indoklása**

Tudományos következtetések

Figyelembe véve a farmakovigilancia-kockázatértékelési bizottságnak (PRAC) a lítiumra vonatkozó időszakos gyógyszerbiztonsági jelentéssel/jelentésekkel (PSUR) kapcsolatos értékelő jelentését, a tudományos következtetések az alábbiak:

Tekintettel a *Brugada-szindrómára* vonatkozó, spontán jelentésekből rendelkezésre álló adatokra, köztük három esetben a szoros időbeli kapcsolatra, a pozitív de-challenge-re és/vagy re-challenge-re, valamint egy valószínű hatásmechanizmusra, a PRAC vezető tagállama úgy véli, hogy a lítium alkalmazása és a Brugada-szindróma kialakulása közötti ok-okozati összefüggés legalább észszerű lehetőség. A PRAC vezető tagállama arra a következtetésre jutott, hogy a lítiumot tartalmazó gyógyszerek kísérőiratait ennek megfelelően módosítani kell.

Tekintettel a *hyperparathyreosisra*, a *hypercalcaemiára*, a *mellékpajzsmirigy-adenomára* és a *mellékpajzsmirigy-hyperplasiára* vonatkozóan a szakirodalomból és a spontán jelentésekből rendelkezésre álló adatokra, beleértve néhány esetben a pozitív de-challenge-et és/vagy re-challenge-et; valamint egy valószínű hatásmechanizmusra, a PRAC vezető tagállama úgy véli, hogy a *lítium alkalmazása és a hyperparathyreosis, a hypercalcaemia, a mellékpajzsmirigy-adenoma és a mellékpajzsmirigy-hyperplasia* kialakulása közötti ok-okozati összefüggés legalábbis észszerű lehetőség. A PRAC vezető tagállama arra a következtetésre jutott, hogy a lítiumot tartalmazó gyógyszerek kísérőiratait ennek megfelelően módosítani kell.

Tekintettel a *lítium és a topiramát közötti gyógyszer-gyógyszer kölcsönhatásra* vonatkozóan a szakirodalomból rendelkezésre álló adatokra, beleértve három esetben a szoros időbeli kapcsolatot és a pozitív de-challenge-et, a PRAC vezető tagállama úgy véli, hogy a lítium és a topiramát közötti gyógyszer-gyógyszer kölcsönhatás legalább észszerű lehetőség. A PRAC vezető tagállama arra a következtetésre jutott, hogy a lítiumot tartalmazó gyógyszerek kísérőiratait ennek megfelelően módosítani kell.

Tekintettel a *bariátriai műtetet követő lítium-toxicitásra* vonatkozóan a szakirodalomból rendelkezésre álló adatokra, beleértve 12 esetben a szoros időbeli összefüggést; valamint egy valószínű mechanizmusra, a PRAC vezető tagállama úgy véli, hogy a lítium alkalmazása és a bariátriai műtetet követő toxicitás kialakulása közötti ok-okozati összefüggés legalább észszerű lehetőség. A PRAC vezető tagállama arra a következtetésre jutott, hogy a lítiumot tartalmazó gyógyszerek kísérőiratait ennek megfelelően módosítani kell.

Tekintettel az eosinophiliával és szisztémás tünetekkel járó gyógyszerreakcióra (DRESS) vonatkozó, spontán jelentésekből és szakirodalomból rendelkezésre álló adatokra, beleértve hat esetben a szoros időbeli kapcsolatot, amelyek közül két esetben a korrekciós kezelést követő pozitív de-challenge, illetve pozitív re-challenge volt megfigyelhető, a PRAC vezető tagállama úgy véli, hogy a lítium alkalmazása és az eosinophiliával és szisztémás tünetekkel járó gyógyszerreakció kialakulása közötti ok-okozati összefüggés legalább észszerű lehetőség. A PRAC vezető tagállama arra a következtetésre jutott, hogy a lítiumot tartalmazó gyógyszerek kísérőiratait ennek megfelelően módosítani kell.

A PRAC ajánlásának áttekintése után a CMDh egyetért a PRAC általános következtetéseivel és ajánlásának indoklásával.

A forgalombahozatali engedély(ek) feltételeit érintő módosítások indoklása

A lítiumra vonatkozó tudományos következtetések alapján a CMDh-nak az a véleménye, hogy a lítium hatóanyagot tartalmazó gyógyszer(ek) előny-kockázat profilja változatlan, feltéve, hogy a kísérőiratokat a javasoltaknak megfelelően módosítják.

A CMDh a forgalombahozatali engedély(ek) feltételeinek a módosítását javasolja.

II. melléklet

A nemzeti szinten engedélyezett gyógyszer(ek) kísérőiratainak módosításai

A kísérőiratok vonatkozó pontjaiba bevezetendő módosítások (az új szöveg aláhúzva és vastag betűvel kiemelve, a törölt szöveg áthúzva)

Alkalmazási előírás

- 4.4 pont

A figyelmeztetést a következőképpen kell módosítani:

"...

Brugada-szindróma

A lítium felfedheti vagy súlyosbíthatja a Brugada-szindrómát, amely a szívben található nátriumcsatornák jellegzetes EKG-változásokkal (jobb Tawara-szár-blokk és ST-eleváció a jobb mellkasi elvezetésekben) járó, örökletes betegsége, és szívmegeálláshoz vagy hirtelen halálhoz vezethet. A lítium alkalmazása nem ajánlott, ha a beteg ismerten Brugada-szindrómában szenved, vagy ha a családi anamnézisben Brugada-szindróma szerepel. Körültekintően kell eljárni olyan betegeknel, akiknek a családi anamnézisében előfordult szívmegeállás vagy hirtelen halál.

..."

- 4.8 pont

A Szívbetegségek és a szívvel kapcsolatos tünetek szervrendszeri kategóriában a következő mellékhatást kell feltüntetni **nem ismert** gyakorisággal:

Brugada-szindróma (felfedése/súlyosbodása)

Betegtájékoztató

2. pont Tudnivalók az X szedése előtt

Figyelmeztetések és óvintézkedések

Az X szedése előtt beszéljen kezelőorvosával

"...

Ha Ön Brugada-szindrómában szenved (egy örökletes tünetegyüttes, amely a szívet érinti), vagy ha a családjában már előfordult Brugada-szindróma, szívmegeállás vagy hirtelen halál.

..."

4. pont Lehetséges mellékhatások

"...

A gyakoriság **nem ismert:**

Brugada-szindróma (a szívet érintő örökletes tünetegyüttes) felfedése és/vagy súlyosbodása

..."

Ha a jelenlegi megfogalmazás szigorúbb, azt meg kell tartani.

Alkalmazási előírás

- 4.8 pont

Az Endokrin betegségek és tünetek szervrendszeri kategóriában a következő mellékhatásokat kell feltüntetni:

"...

Endokrin betegségek és tünetek: ... **hypercalcaemia** <gyakoriság **nagyon gyakori**>, **hyperparathyreosis, mellékpajzsmirigy-adenoma, mellékpajzsmirigy-hyperplasia** <gyakoriság **nem ismert**>

..."

Betegtájékoztató

4. pont Lehetséges mellékhatások

"...

A gyakoriság nagyon gyakori:

- **Magas kalciumszint a vérben.**

A gyakoriság nem ismert:

- **Fokozott parathormon-termelés a mellékpajzsmirigyben, ami megemeli a vér kalciumszintjét (hyperparatireózis).**
- **Megnagyobbodott mellékpajzsmirigyek.**
- **Nem rosszindulatú mellékpajzsmirigy-daganat (mellékpajzsmirigy-adenóma).**

..."

Alkalmazási előírás

- 4.5 pont

Az interakciót a következőképpen kell módosítani:

"...

Topiramát

Egészséges önkénteseknél a lítium szisztémás expozíciójának csökkenését figyelték meg (18% az AUC tekintetében), amikor napi 200 mg topiramáttal egyidejűleg alkalmazták. Bipoláris zavarban szenvedő betegeknek a 200 mg/nap dózisban adott topiramát a lítium farmakokinetikájára nem gyakorolt hatást, azonban a szisztémás expozíció növekedését (26% az AUC tekintetében) figyelték meg legfeljebb 600 mg/nap topiramát-dózisok adását követően. A lítium és a topiramát egyidejű alkalmazásakor lítium-toxicitásról is beszámoltak. Lítium és topiramát együttes alkalmazása esetén a lítium-szintet szorosan monitorozni kell.

..."

Betegtájékoztató

2. pont Tudnivalók az X szedése előtt

Egyéb gyógyszerek és az X

Tájékoztassa kezelőorvosát vagy gyógyszerészét, ha az alábbi gyógyszerek bármelyikét szedi:

"...

Topiramát (epilepszia vagy migrén kezelésére alkalmazzák)

..."

Alkalmazási előírás

- 4.4 pont

A figyelmeztetést a következőképpen kell módosítani:

"...

A bariátriai műtéten átesett betegeknél alacsonyabb fenntartó lítium-dózisra lehet szükség. A lítium-toxicitás kockázata miatt a lítium-szinteket szorosan monitorozni kell a testtömeg stabilizálódásáig.

..."

Betegtájékoztató

2. pont Tudnivalók az X szedése előtt

Beszéljen kezelőorvosával vagy gyógyszerészével, ha:

"...

Testsúlycsökkentő műtétet tervez, vagy már átesett rajta, mivel alacsonyabb lítium-adagokra lehet szükség. Kezelőorvosa rendszeresen ellenőrizni fogja a lítium szintjét az Ön vérében, és ennek megfelelően fogja beállítani az adagot.

..."

Alkalmazási előírás

- 4.8 pont

A bőr és a bőr alatti szövet betegségei és tünetei szervrendszeri kategóriában a következő mellékhatást kell feltüntetni, **nem ismert** gyakorisággal:

Eosinophiliával és szisztémás tünetekkel járó gyógyszerreakció (DRESS)

Betegtájékoztató

4. pont – Lehetséges mellékhatások

A gyakoriság **nem ismert:**

Kiterjedt bőrkiütések, magas testhőmérséklet, emelkedett májenzimszintek, vérképződés (eozinofília– az egyik fehérvérsejttípus megemelkedett szintje), megnagyobbodott nyirokcsomók és más szervek érintettsége (eozinofiliával és szisztémás tünetekkel járó gyógyszerreakció, más néven DRESS vagy gyógyszer-túlérzékenységi szindróma). Hagyja abba a(z) <X> alkalmazását, ha ilyen tünetei alakulnak ki, és azonnal beszéljen kezelőorvosával vagy forduljon orvoshoz.

III. melléklet
Ütemterv az álláspont végrehajtásához

Ütemterv az álláspont végrehajtásához

A CMDh álláspont elfogadása:	2024. április CMDh ülés
Az álláspont lefordított mellékleteinek a továbbítása a nemzeti illetékes hatóságokhoz:	2024. június 9.
Az álláspont tagállamok általi végrehajtása (a módosítás benyújtása a forgalombahozatali engedély jogosultja által):	2024. augusztus 8.