

Allegato I

**Conclusioni scientifiche e motivi della modifica dei termini della/e autorizzazione/i
all'immissione in commercio**

Conclusioni scientifiche

Tenendo conto della relazione di valutazione del Comitato per la valutazione dei rischi in farmacovigilanza (*Pharmacovigilance and Risk Assessment Committee, PRAC*) del Rapporto periodico di aggiornamento sulla sicurezza/dei Rapporti periodici di aggiornamento sulla sicurezza (*Periodic Safety Update Report, PSUR*) per il litio, le conclusioni scientifiche sono le seguenti:

Alla luce dei dati disponibili sulla «*sindrome di Brugada*» provenienti da segnalazioni spontanee, che includono tre casi con una stretta relazione temporale, un *de-challenge* e/o un *re-challenge* positivo, e in considerazione di un meccanismo d'azione plausibile, lo Stato membro capofila del PRAC ritiene che una relazione causale tra il litio e la sindrome di Brugada sia almeno una possibilità ragionevole. Lo Stato membro capofila del PRAC ha concluso che le informazioni sul prodotto dei medicinali contenenti litio dovrebbero essere modificate di conseguenza.

Alla luce dei dati disponibili su «*iperparatiroidismo*», «*ipercalcemia*», «*adenoma paratiroideo*» e «*iperplasia paratiroidea*» tratti dalla letteratura e dalle segnalazioni spontanee, che in alcuni casi includono un *de-challenge* e/o un *re-challenge* positivo, e in considerazione di un meccanismo d'azione plausibile, lo Stato membro capofila del PRAC considera che una relazione causale tra litio e «*iperparatiroidismo*», «*ipercalcemia*», «*adenoma paratiroideo*» e «*iperplasia paratiroidea*» sia almeno una possibilità ragionevole. Lo Stato membro capofila del PRAC ha concluso che le informazioni sul prodotto dei medicinali contenenti litio dovrebbero essere modificate di conseguenza.

Alla luce dei dati disponibili in letteratura sull'«*interazione farmaco-farmaco con topiramato*», che includono tre casi con una stretta relazione temporale e un *de-challenge* positivo, lo Stato membro capofila del PRAC ritiene che un'interazione farmaco-farmaco tra litio e topiramato sia almeno una possibilità ragionevole. Lo Stato membro capofila del PRAC ha concluso che le informazioni sul prodotto dei medicinali contenenti litio dovrebbero essere modificate di conseguenza.

Alla luce dei dati disponibili in letteratura sulla «*tossicità del litio a seguito di intervento bariatrico*», che includono 12 casi con una stretta relazione temporale, e in considerazione di un meccanismo plausibile, lo Stato membro capofila del PRAC ritiene che una relazione causale tra litio e tossicità a seguito di intervento bariatrico sia almeno una possibilità ragionevole. Lo Stato membro capofila del PRAC ha concluso che le informazioni sul prodotto dei medicinali contenenti litio dovrebbero essere modificate di conseguenza.

Alla luce dei dati disponibili sulla «*reazione da farmaco con eosinofilia e sintomi sistemici (DRESS)*» provenienti da segnalazioni spontanee e letteratura, che includono in sei casi una stretta relazione temporale, di cui due casi con *de-challenge* positivo dopo il trattamento correttivo e il *re-challenge* positivo, lo Stato membro capofila del PRAC ritiene che una relazione causale tra litio e «*reazione da farmaco con eosinofilia e sintomi sistemici*» sia almeno una possibilità ragionevole. Lo Stato membro capofila del PRAC ha concluso che le informazioni sul prodotto dei medicinali contenenti litio dovrebbero essere modificate di conseguenza.

Avendo esaminato la raccomandazione del PRAC, il CMDh concorda con le conclusioni generali del PRAC e con le motivazioni della raccomandazione.

Motivi della modifica dei termini della/e autorizzazione/i all'immissione in commercio

Sulla base delle conclusioni scientifiche relative al litio, il CMDh ritiene che il rapporto beneficio/rischio del medicinale o dei medicinali contenenti litio sia invariato fatte salve le modifiche proposte alle informazioni del prodotto.

Il CMDh raccomanda la variazione dei termini della/e autorizzazione/i all'immissione in commercio.

Allegato II

Modifiche delle informazioni sul/i medicinale/i autorizzato/i a livello nazionale

Modifiche da includere nelle sezioni pertinenti delle Informazioni sul prodotto (nuovo testo sottolineato e in grassetto, testo cancellato ~~barrato~~)

Riassunto delle caratteristiche del prodotto

- Sezione 4.4

Un'avvertenza deve essere modificata come segue:

"...

Sindrome di Brugada

Il litio può slatentizzare o aggravare la sindrome di Brugada, una malattia ereditaria del canale cardiaco del sodio con alterazioni caratteristiche dell'ECG (blocco completo di branca destra e sopraslivellamento del segmento ST nelle derivazioni precordiali destre), che può causare arresto cardiaco o morte improvvisa. Il litio non è raccomandato nei pazienti con sindrome di Brugada nota o anamnesi familiare di sindrome di Brugada. Si consiglia cautela nei pazienti con anamnesi familiare di arresto cardiaco o morte improvvisa.

..."

- Sezione 4.8

La seguente reazione avversa deve essere aggiunta sotto il SOC Disturbi cardiaci con una frequenza **non nota**:

Sindrome di Brugada (slatentizzazione/aggravamento)

Foglio illustrativo

Sezione 2. Cosa deve sapere prima di prendere X

Avvertenze e precauzioni

Si rivolga al medico prima di prendere X

"...

Se ha una malattia chiamata sindrome di Brugada (una sindrome ereditaria che colpisce il cuore) o se uno dei suoi familiari ha avuto la sindrome di Brugada, un arresto cardiaco o è deceduto per morte improvvisa.

..."

Sezione 4. Possibili effetti indesiderati

"...

Frequenza **non nota**:

Slatentizzazione e/o aggravamento della sindrome di Brugada (una sindrome ereditaria che colpisce il cuore).

..."

Se la dicitura esistente è più rigorosa, deve essere mantenuta.

Riassunto delle caratteristiche del prodotto

- Sezione 4.8

Le seguenti reazioni avverse devono essere aggiunte al SOC «Disturbi endocrini»:

"...

*Disturbi endocrini: ... **ipercalcemia** <frequenza **molto comune**>, **iperparatiroidismo, adenoma paratiroideo, iperplasia paratiroidea** <frequenza **non nota**>*

..."

Foglio illustrativo

Sezione 4. Possibili effetti indesiderati

"...

Frequenza molto comune

- **Livelli eccessivi di calcio nel sangue.**

Frequenza non nota

- **Iperparatiroidismo (una condizione in cui le ghiandole paratiroidi producono una quantità eccessiva di ormone paratiroideo, che aumenta i livelli di calcio nel sangue)**
- **Aumento delle dimensioni delle ghiandole paratiroidi.**
- **Adenoma paratiroideo (un tumore non canceroso).**

..."

Riassunto delle caratteristiche del prodotto

- Sezione 4.5

Un'interazione deve essere modificata come segue:

"...

Topiramato

Nei volontari sani è stata osservata una riduzione (18% dell'AUC) dell'esposizione sistemica al litio durante la somministrazione concomitante con topiramato 200 mg/die. Nei pazienti con disturbo bipolare, la farmacocinetica del litio è rimasta invariata durante il trattamento con topiramato a dosi di 200 mg/die; è stato tuttavia osservato un aumento dell'esposizione sistemica (26% dell'AUC) dopo dosi di topiramato fino a 600 mg/die. Sono stati segnalati casi di tossicità da litio quando è stato somministrato in concomitanza con topiramato. I livelli di litio devono essere monitorati attentamente in caso di somministrazione concomitante con topiramato.

..."

Foglio illustrativo

Sezione 2. Cosa deve sapere prima di prendere X

Altri medicinali e X

Informi il medico o il farmacista se sta assumendo:

"...

Topiramato (usato per trattare l'epilessia o l'emicrania)

..."

Riassunto delle caratteristiche del prodotto

- Sezione 4.4

Un'avvertenza deve essere modificata come segue:

"...

Nei pazienti sottoposti a intervento bariatrico può essere necessaria una dose di litio di mantenimento inferiore. I livelli di litio devono essere monitorati attentamente a causa del rischio di tossicità da litio fino alla stabilizzazione del peso.

..."

Foglio illustrativo

Sezione 2. Cosa deve sapere prima di prendere X

Si rivolga al medico o al farmacista se:

"...

Ha in programma o si è già sottoposto ad un intervento chirurgico per perdere peso, in quanto potrebbe essere necessaria una dose di litio inferiore. Il medico monitorerà il livello di litio nel sangue e aggiusterà la dose di conseguenza.

..."

Riassunto delle caratteristiche del prodotto

- Sezione 4.8

Le seguenti reazioni avverse devono essere aggiunte al SOC "Malattie della pelle e del tessuto sottocutaneo" con una frequenza **non nota**:

Reazione da farmaco con eosinofilia e sintomi sistemici (DRESS)

Foglio illustrativo

Sezione 4 – Possibili effetti indesiderati

Frequenza **non nota**:

Eruzione cutanea estesa, temperatura corporea elevata, aumento degli enzimi epatici, anomalie del sangue (eosinofilia), linfonodi ingrossati e interessamento di altri organi del corpo (reazione da farmaco con eosinofilia e sintomi sistemici, detta anche DRESS o sindrome da ipersensibilità a farmaco). Interrompa l'utilizzo di <X> se sviluppa questi sintomi e contatti il medico o richieda assistenza medica immediatamente.

Allegato III

Tempistica per l'attuazione del presente parere

Tempistica per l'attuazione del presente parere

Adozione del parere del CMDh:	riunione del CMDh di aprile 2024
Trasmissione delle traduzioni degli allegati del parere alle autorità nazionali competenti:	9 giugno 2024
Attuazione del parere da parte degli Stati membri (presentazione della variazione da parte del titolare dell'autorizzazione all'immissione in commercio):	8 agosto 2024