

I priedas

**Mokslinės išvados ir registracijos pažymėjimo (-ų)
sąlygų keitimo pagrindas**

Mokslinės išvados

Atsižvelgiant į Farmakologinio budrumo rizikos vertinimo komiteto (*PRAC*) atlikto ličio periodiškai atnaujinamo (-ų) saugumo protokolo (-ų) (*PASP*) vertinimo ataskaitą, padarytos toliau išdėstytos mokslinės išvados.

Atsižvelgdama į turimus duomenis apie *Brugada sindromą*, gautus iš savanoriškų pranešimų, įskaitant trimis atvejais nustatytą glaudų ryšį laiko atžvilgiu, nepageidaujamo reiškinių išnykimą nutraukus vaistinio preparato vartojimą ir (arba) reiškinių pasikartojimą atnaujinus vaistinio preparato vartojimą, bei į tikėtiną veikimo mechanizmą, *PRAC* vadovaujančioji valstybė narė mano, kad priežastinis ryšys tarp ličio vartojimo ir *Brugada* sindromo pasireiškimo yra bent pagrįstai galimas. *PRAC* vadovaujančioji valstybė narė padarė išvadą, kad turi būti atitinkamai pakeisti vaistinių preparatų, kurių sudėtyje yra ličio, informaciniai dokumentai.

Atsižvelgdama į turimus duomenis apie *hiperparatiroidizmą*, *hiperkalcemiją*, *prieskydinių liaukų adenomą* ir *prieskydinių liaukų hiperplaziją*, gautus iš literatūros šaltinių ir savanoriškų pranešimų, įskaitant keliais atvejais nustatytą nepageidaujamo reiškinių išnykimą nutraukus vaistinio preparato vartojimą ir (arba) reiškinių pasikartojimą atnaujinus vaistinio preparato vartojimą, bei į tikėtiną veikimo mechanizmą, *PRAC* vadovaujančioji valstybė narė mano, kad priežastinis ryšys tarp ličio vartojimo ir hiperparatiroidizmo, hiperkalcemijos, prieskydinių liaukų adenomos bei prieskydinių liaukų hiperplazijos pasireiškimo yra bent pagrįstai galimas. *PRAC* vadovaujančioji valstybė narė padarė išvadą, kad turi būti atitinkamai pakeisti vaistinių preparatų, kurių sudėtyje yra ličio, informaciniai dokumentai.

Atsižvelgdama į turimus literatūros duomenis apie *vaistinių preparatų tarpusavio sąveiką su topiramatu*, įskaitant 3 atvejais nustatytą glaudų ryšį laiko atžvilgiu ir nepageidaujamo reiškinių išnykimą nutraukus vaistinio preparato vartojimą, *PRAC* vadovaujančioji valstybė narė mano, kad ličio ir topiramato tarpusavio sąveika yra bent pagrįstai galima. *PRAC* vadovaujančioji valstybė narė padarė išvadą, kad turi būti atitinkamai pakeisti vaistinių preparatų, kurių sudėtyje yra ličio, informaciniai dokumentai.

Atsižvelgdama į turimus literatūros duomenis apie *toksinį ličio poveikį po bariatrinės operacijos*, įskaitant 12 atvejų nustatytą glaudų ryšį laiko atžvilgiu, ir į tikėtiną veikimo mechanizmą, *PRAC* vadovaujančioji valstybė narė mano, kad priežastinis ryšys tarp ličio vartojimo ir toksinio poveikio po bariatrinės operacijos pasireiškimo yra bent pagrįstai galimas. *PRAC* vadovaujančioji valstybė narė padarė išvadą, kad turi būti atitinkamai pakeisti vaistinių preparatų, kurių sudėtyje yra ličio, informaciniai dokumentai.

Atsižvelgdama į turimus duomenis apie *vaistinio preparato sukeltą reakciją su eozinofilija ir sisteminiais simptomais* (angl. *drug reaction with eosinophilia and systemic symptoms, DRESS*), gautus iš savanoriškų pranešimų ir literatūros šaltinių, įskaitant 6 atvejais nustatytą glaudų ryšį laiko atžvilgiu, iš kurių 2 atvejais nepageidaujamas poveikis išnyko nutraukus vaistinio preparato vartojimą ir skyrus koreguojamąjį gydymą bei reiškinys vėl pasikartojė atnaujinus vaistinio preparato vartojimą, *PRAC* vadovaujančioji valstybė narė mano, kad priežastinis ryšys tarp ličio vartojimo ir vaistinio preparato sukeltos reakcijos su eozinofilija ir sisteminiais simptomais pasireiškimo yra bent pagrįstai galimas. *PRAC* vadovaujančioji valstybė narė padarė išvadą, kad turi būti atitinkamai pakeisti vaistinių preparatų, kurių sudėtyje yra ličio, informaciniai dokumentai.

Peržiūrėjusi *PRAC* rekomendaciją, Žmonėms skirtų vaistinių preparatų savitarpio pripažinimo ir decentralizuotos procedūrų koordinavimo grupė (*CMD(h)*) pritaria *PRAC* bendrosioms išvadoms ir argumentams, kuriais pagrįsta ši rekomendacija.

Priežastys, dėl kurių rekomenduojama keisti registracijos pažymėjimo (-ų) sąlygas

Remdamasi mokslinėmis išvadomis dėl ličio *CMD(h)* laikosi nuomonės, kad vaistinio (-ių) preparato (-ų), kurio (-ių) sudėtyje yra ličio naudos ir rizikos santykis yra nepakitęs su sąlyga, kad bus padaryti pasiūlyti vaistinio preparato informacinių dokumentų pakeitimai.

$CMD(h)$ rekomenduoja keisti registracijos pažymėjimo (-ų) sąlygas.

II priedas

**Vadovaujantis nacionalinėmis procedūromis registruoto (-ų) vaistinio (-ių)
preparato (-ų) informacinių dokumentų pakeitimai**

Pakeitimai, kuriuos reikia įtraukti į atitinkamus vaistinio preparato informacinių dokumentų skyrius (naujas tekstas **pabrauktas ir paryškintas**, ištrintas tekstas – ~~perbrauktas~~)

Preparato charakteristikų santrauka

- 4.4 skyrius

Įspėjimas turi būti iš dalies pakeistas taip:

„ ...

Brugada sindromas

Litis gali išryškinti arba pasunkinti Brugada sindromą – paveldimą širdies natrio kanalų ligą, kuriai būdingi tipiniai pokyčiai EKG (dešinėsios Hiso pluošto kojų blokada ir ST segmento pakilimas dešiniuosiose krūtininėse širdies derivacijose) bei kuri gali sukelti širdies sustojimą arba staigią mirtį. Ličio nerekomenduojama vartoti pacientams, kuriems nustatytas Brugada sindromas arba kurių šeimos nariams yra pasireiškęs Brugada sindromas. Pacientams, kurių šeimoje yra buvę širdies sustojimo ar staigios mirties atvejai, litį reikia vartoti atsargiai.

...“

- 4.8 skyrius

Organų sistemų klasės (OSK) skiltyje *Širdies sutrikimai* turi būti įrašyta ši nepageidaujama reakcija, kurios **dažnis nežinomas**:

Brugada sindromas (jo išryškėjimas ar pasunkėjimas)

Pakuotės lapelis

2 skyrius. Kas žinotina prieš vartojant X

Įspėjimai ir atsargumo priemonės

Pasitarkite su gydytoju, prieš pradėdami vartoti X

„ ...

Jeigu sergate liga, vadinama Brugada sindromu (tai paveldimas sindromas, dėl kurio paveikiama širdies veikla) arba jeigu kas nors iš Jūsų šeimos narių yra sirgęs Brugada sindromu, jam buvo sustojusi širdis ar ji išėjo staigi mirtis.

...“

4 skyrius. Galimas šalutinis poveikis

„ ...

Dažnis **nežinomas**:

Brugada sindromo (paveldimo sindromo, kuris paveikia širdies veiklą) išryškėjimas ir (arba) pasunkėjimas

...“

Jei esama formuluotė yra griežtesnė, reikia ją palikti.

Preparato charakteristikų santrauka

- 4.8 skyrius

Organų sistemų klasės (OSK) skiltyje *Endokrininiai sutrikimai* turi būti įrašytos šios nepageidaujamos reakcijos:

„ ...

Endokrininiai sutrikimai: ... hiperkalcemija <dažnis labai dažnas>, hiperparatiroidizmas, prieskydinės liaukos adenoma, prieskydinės liaukos hiperplazija <dažnis nežinomas>

...“

Pakuotės lapelis

4 skyrius. Galimas šalutinis poveikis

„ ...

Labai dažnas

- Per didelis kalcio kiekis kraujyje.

Dažnis nežinomas

- Hiperparatiroidizmas (kai prieskydinės liaukos gamina per daug paratiroidinio hormono, didinančio kalcio kiekį kraujyje).
- Padidėjusios prieskydinės liaukos.
- Prieskydinės liaukos adenoma (nepiktybinis navikas).

...“

Preparato charakteristikų santrauka

- 4.5 skyrius

Informacija apie vaistinių preparatų tarpusavio sąveiką turi būti iš dalies pakeista taip:

„ ...

Topiramatas

Sveikiems savanoriams asmenims buvo nustatytas sisteminės ličio ekspozicijos sumažėjimas (18 % AUC), kai litis buvo vartojamas kartu su 200 mg topiramato per parą doze. Bipoliniu sutrikimu sergančius pacientus gydant 200 mg per parą topiramato dozėmis, ličio farmakokinetika nepakito, tačiau vartojant iki 600 mg per parą topiramato dozes nustatytas sisteminės ličio ekspozicijos padidėjimas (26 % AUC). Gauta pranešimų apie ličio toksinį poveikį vartojant kartu su topiramatu. Vartojant kartu su topiramatu, reikia atidžiai stebėti ličio koncentraciją kraujyje.

...“

Pakuotės lapelis

2 skyrius. Kas žinotina prieš vartojant X

Kiti vaistai ir X

Pasakykite gydytojui arba vaistininkui, jeigu vartojate:

„ ...

Topiramatą (skiriamą epilepsijai arba migrenai gydyti)

...“

Preparato charakteristikų santrauka

- 4.4 skyrius

Įspėjimas turi būti iš dalies pakeistas taip:

„ ...

Pacientams, kuriems atlikta bariatrinė operacija, gali reikėti mažesnės palaikomosios ličio dozės. Kol kūno svoris stabilizuosis, ličio koncentraciją kraujyje reikia atidžiai stebėti dėl galimos toksinio ličio poveikio rizikos.

...“

Pakuotės lapelis

2 skyrius. Kas žinotina prieš vartojant X

Pasakykite gydytojui arba vaistininkui, jeigu:

„ ...

Planuojate atlikti arba Jums jau buvo atlikta kūno svorio mažinimo operacija, nes Jums gali reikėti vartoti mažesnę ličio dozę. Gydytojas stebės ličio kiekį Jūsų kraujyje ir atitinkamai koreguos dozę.

...“

Preparato charakteristikų santrauka

- 4.8 skyrius

Organų sistemų klasės (OSK) skiltyje *Odos ir poodinio audinio sutrikimai* turi būti įrašytos šios nepageidaujamos reakcijos, kurių dažnis nežinomas:

Vaistinio preparato sukelta reakcija su eozinofilija ir sisteminiais simptomais (angl. Drug Reaction with Eosinophilia and Systemic Symptoms, DRESS)

Pakuotės lapelis

4 skyrius – Galimas šalutinis poveikis

Dažnis nežinomas:

Išplitęs išbėrimas, aukšta kūno temperatūra, kepenų fermentų aktyvumo padidėjimas, kraujo tyrimų rodmenų pokyčiai (eozinofilija), padidėję limfmazgiai ir kitų kūno organų pažeidimas (vaisto sukelta reakcija su eozinofilija ir sisteminiais simptomais (angl. Drug Reaction with Eosinophilia and Systemic Symptoms [DRESS] arba vadinamasis padidėjusio jautrumo vaistui sindromas). Jeigu Jums pasireiškė šie simptomai, nebevartokite <X> ir nedelsdami kreipkitės į gydytoją arba medicinines pagalbos.

III priedas

Šio sutarimo įgyvendinimo tvarkaraštis

Šio sutarimo įgyvendinimo tvarkaraštis

Sutarimo priėmimas <i>CMD(h)</i>	Balandžio mėn. <i>CMD(h)</i> posėdis
Sutarimo priedų vertimų perdavimas nacionalinėms kompetentingoms institucijoms	2024-06-09
Sutarimo įgyvendinimas valstybėse narėse (registruotojas pateikia paraišką keisti registracijos pažymėjimo sąlygas)	2024-08-08