

Bijlage I

Wetenschappelijke conclusies en redenen voor de wijziging van de voorwaarden van de vergunning(en) voor het in de handel brengen

Wetenschappelijke conclusies

Rekening houdend met het beoordelingsrapport van het Risicobeoordelingscomité voor geneesmiddelenbewaking (PRAC) over de periodieke veiligheidsupdate(s) (PSUR('s)) voor lithium, heeft de CMD(h) de volgende wetenschappelijke conclusies getrokken:

In het licht van de beschikbare gegevens over het "*Brugada-syndroom*" uit spontane meldingen, waaronder in drie gevallen een nauw temporeel verband, positieve de-challenge en/of re-challenge, en in het licht van een plausibel werkingsmechanisme, acht de leidende lidstaat van het PRAC een causaal verband tussen lithium en het Brugada-syndroom op zijn minst een redelijke mogelijkheid. De leidende lidstaat van het PRAC heeft geconcludeerd dat de productinformatie van producten die lithium bevatten, dienovereenkomstig moet worden gewijzigd.

In het licht van de beschikbare gegevens over "*hyperparathyreoïdie*", "*hypercalciëmie*", "*bijschildklieradenoom*" en "*bijschildklierhyperplasie*" uit de literatuur en spontane meldingen, waaronder in sommige gevallen een positieve de-challenge en/of re-challenge, en met het oog op een plausibel werkingsmechanisme, acht de leidende lidstaat van het PRAC een causaal verband tussen lithium en "*hyperparathyreoïdie*", "*hypercalciëmie*", "*bijschildklieradenoom*" en "*hyperplasie van de bijschildklier*" op zijn minst een redelijke mogelijkheid. De leidende lidstaat van het PRAC heeft geconcludeerd dat de productinformatie van producten die lithium bevatten, dienovereenkomstig moet worden gewijzigd.

In het licht van de beschikbare gegevens over de "*geneesmiddel-geneesmiddelinteractie met topiramaat*" uit de literatuur, waaronder in drie gevallen een nauw temporeel verband en een positieve de-challenge, acht de leidende lidstaat van het PRAC een geneesmiddel-geneesmiddelinteractie tussen lithium en topiramaat op zijn minst een redelijke mogelijkheid. De leidende lidstaat van het PRAC heeft geconcludeerd dat de productinformatie van producten die lithium bevatten, dienovereenkomstig moet worden gewijzigd.

In het licht van de beschikbare gegevens over "*lithiumtoxiciteit na bariatrische chirurgie*" uit de literatuur, waaronder in 12 gevallen een nauw temporeel verband, en in het licht van een plausibel mechanisme, acht de leidende lidstaat van het PRAC een causaal verband tussen lithium en toxiciteit na bariatrische chirurgie op zijn minst een redelijke mogelijkheid. De leidende lidstaat van het PRAC heeft geconcludeerd dat de productinformatie van producten die lithium bevatten, dienovereenkomstig moet worden gewijzigd.

In het licht van de beschikbare gegevens over "geneesmiddelreactie met eosinofilie en systemische symptomen (DRESS)" uit spontane rapporten en literatuur, met inbegrip van een nauw temporeel verband in zes gevallen, waarvan twee gevallen met positieve de-challenge na corrigerende behandeling en positieve re-challenge, is de leidende lidstaat van het PRAC van mening dat een causaal verband tussen lithium en "geneesmiddelreactie met eosinofilie en systemische symptomen" op zijn minst een redelijke mogelijkheid is. De leidende lidstaat van het PRAC heeft geconcludeerd dat de productinformatie van producten die lithium bevatten, dienovereenkomstig moet worden gewijzigd.

Na beoordeling van de aanbeveling van het PRAC, stemt de CMD(h) in met de algemene conclusies van het PRAC en de redenen voor die aanbeveling.

Redenen voor de wijziging van de voorwaarden van de vergunning(en) voor het in de handel brengen

Op basis van de wetenschappelijke conclusies voor lithium is de CMD(h) van mening dat de baten-risicoverhouding van het (de) geneesmiddel(en) dat (die) lithium bevat(ten) ongewijzigd blijft op

voorwaarde dat de voorgestelde wijzigingen in de productinformatie worden aangebracht.

De CMD(h) beveelt aan de voorwaarden verbonden aan de vergunning(en) voor het in de handel brengen te wijzigen.

Bijlage II

Wijzigingen in de productinformatie van het (de) nationaal toegelaten geneesmiddel(en)

Wijzigingen die in de relevante delen van de productinformatie moeten worden opgenomen (nieuwe tekst onderstreept en vetgedrukt, doorgehaald)

Samenvatting van de productkenmerken

- Rubriek 4.4

Een waarschuwing moet als volgt worden gewijzigd:

"...

Brugada-syndroom

Lithium kan het Brugada-syndroom manifest maken of verergeren. Dit is een erfelijke aandoening van het cardiale natriumkanal met kenmerkende ECG-veranderingen (rechterbundeltakblok en ST-segmentstijging in de rechter precordiale afleidingen), die kan leiden tot een hartstilstand of plotselinge dood. Lithium wordt niet aanbevolen bij patiënten met het Brugada-syndroom of patiënten met Brugada-syndroom in de familieanamnese. Voorzichtigheid is geboden bij patiënten met hartstilstand of plotselinge dood in de familieanamnese.

..."

- Rubriek 4.8

De volgende bijwerking moet worden toegevoegd onder de SOC Hartaandoeningen met een frequentie die **niet bekend**:

Brugada-syndroom (manifest maken/verergeren)

Bijsluiter

Rubriek 2. Wat u moet weten voordat u X inneemt

Waarschuwingen en voorzorgsmaatregelen

Neem contact op met uw arts voordat u X inneemt

"...

Als u een aandoening heeft die het Brugada-syndroom wordt genoemd (een erfelijk syndroom dat het hart treft), of als iemand in uw familie het Brugada-syndroom of een hartstilstand heeft gehad, of plotseling is overleden.

..."

Rubriek 4. Mogelijke bijwerkingen

"...

Frequentie **niet bekend**:

Ontdekking en/of verergering van het Brugada-syndroom (een erfelijk syndroom dat het hart treft)

..."

Als de bestaande formulering strenger is, moet deze worden gehandhaafd.

Samenvatting van de productkenmerken

- Rubriek 4.8

De volgende bijwerkingen moeten worden toegevoegd aan het SOC 'Endocriene aandoeningen':

"...

Endocriene aandoeningen: ... **hypercalciëmie** <frequentie **zeer vaak**>, **hyperparathyreoïdie**, **bijschildklieradenoom**, **bijschildklierhyperplasie** <frequentie **niet bekend**>

..."

Bijsluiter

Rubriek 4. Mogelijke bijwerkingen

"...

Frequentie zeer vaak

- **te veel calcium in uw bloed.**

Frequentie niet bekend

- **Hyperparathyroïdie (dit is wanneer de bijschildklieren te veel bijschildklierhormoon produceren, waardoor de hoeveelheid calcium in uw bloed stijgt).**
- **Vergrote bijschildklieren.**
- **Bijschildklieradenoom (een gezwel dat niet wordt veroorzaakt door kanker).**

..."

Samenvatting van de productkenmerken

- Rubriek 4.5

Een interactie moet als volgt worden gewijzigd:

"...

Topiramaat

Bij gezonde vrijwilligers was er een waargenomen verlaging (18% voor AUC) van de systemische blootstelling aan lithium tijdens gelijktijdige toediening met topiramaat 200 mg/dag. Bij patiënten met een bipolaire stoornis werd de farmacokinetiek van lithium niet beïnvloed tijdens de behandeling met topiramaat bij doses van 200 mg/dag; er was echter een waargenomen toename van de systemische blootstelling (26% voor AUC) na doses topiramaat tot 600 mg/dag. Er zijn meldingen van toxiciteit van lithium bij gelijktijdige toediening met topiramaat. Bij gelijktijdige toediening met topiramaat moeten de lithiumspiegels nauwlettend in de gaten worden gehouden.

..."

Bijsluiter

Rubriek 2. Wat u moet weten voordat u X inneemt

Overige geneesmiddelen en X

Vertel het uw arts of apotheker als u een van de volgende geneesmiddelen gebruikt:

"...

Topiramaat (gebruikt voor de behandeling van epilepsie of migraine)

..."

Samenvatting van de productkenmerken

- Rubriek 4.4

Een waarschuwing moet als volgt worden gewijzigd:

"...

Bij patiënten die bariatrische chirurgie hebben ondergaan, kan een lagere onderhoudsdosis lithium nodig zijn. De lithiumspiegels moeten nauwlettend in de gaten worden gehouden vanwege het risico op lithiumtoxiciteit totdat het gewicht gestabiliseerd is.

..."

Bijsluiter

Rubriek 2. Wat u moet weten voordat u X inneemt

Neem contact op met uw arts of apotheker als u:

"...

een operatie voor gewichtsverlies gepland heeft, of als u zo'n operatie al heeft gehad. In dat geval kan het zijn dat u een lagere dosis lithium nodig heeft. Uw arts zal de hoeveelheid lithium in uw bloed controleren en zo nodig uw dosis aanpassen

..."

Samenvatting van de productkenmerken

- Rubriek 4.8

De volgende bijwerkingen moeten worden toegevoegd onder het SOC 'Huid- en onderhuidaandoeningen' met een frequentie die **niet bekend** is:

Geneesmiddelenreactie met eosinofilie en systemische symptomen (DRESS)

Bijsluiter

Rubriek 4 – Mogelijke bijwerkingen

Frequentie **niet bekend**:

Wijdverspreide huiduitslag, hoge lichaamstemperatuur, verhoogde leverenzymen, bloedafwijkingen (eosinofilie), vergrote lymfeklieren en aantasting van andere lichaamsorganen (Drug Reaction with Eosinophilia and Systemic Symptoms, ook bekend als DRESS of overgevoeligheidsreactie op geneesmiddelen). Stop met het gebruik van <X> als u deze verschijnselen krijgt en neem onmiddellijk contact op met uw arts of zoek medische hulp.

Bijlage III

Tijdschema voor de tenuitvoerlegging van dit standpunt

Tijdschema voor de tenuitvoerlegging van deze aanbeveling

Vaststelling van de CMD(h)-aanbeveling:	April, bijeenkomst van de CMD(h)
Overdracht van de vertalingen van de bijlagen bij de aanbeveling aan de nationale bevoegde instanties:	9 juni 2024
Tenuitvoerlegging van de aanbeveling door de lidstaten (indiening van de wijziging door de houder van de vergunning voor het in de handel brengen):	8 augustus 2024