

Vedlegg I

Vitenskapelige konklusjoner og grunnlag for endring i vilkårene for markedsføringstillatelsen(e)

Vitenskapelige konklusjoner

Basert på evalueringsrapporten fra PRAC vedrørende den/de periodiske sikkerhetsoppdateringsrapporten(e) (PSUR) for litium har vi kommet frem til følgende konklusjoner:

I lys av tilgjengelige data om *Brugadas syndrom* fra spontane rapporter, herunder i tre tilfeller en nær tidsmessig sammenheng, positiv de-utfordring og/eller re-konkurranse, og i lys av en plausibel virkningsmekanisme, anser den ledende PRAC-medlemsstaten at en årsakssammenheng mellom litium og Brugadas syndrom i det minste er en rimelig mulighet. Den ledende medlemsstaten i PRAC konkluderte med at produktinformasjonen for produkter som inneholder litium, bør endres tilsvarende.

I lys av tilgjengelige litteratordata om "*hyperparatyreoidisme*", "*hyperkalsemi*", "*paratyreoideaadenom*" og "*paratyreoideahyperplasi*" fra litteraturen og spontane rapporter, inkludert i noen tilfeller positiv seponering og/eller ny utfordring, og i lys av en plausibel virkningsmekanisme, anser PRACs ledende medlemsstat en årsakssammenheng mellom litium og "*hyperparatyreoidisme*", "*hyperkalsemi*", "*paratyreoideaadenom*" og "*parathyroid hyperplasi*" er i det minste en rimelig mulighet. Den ledende medlemsstaten i PRAC konkluderte med at produktinformasjonen for produkter som inneholder litium, bør endres tilsvarende.

I lys av tilgjengelige data om "*legemiddelinteraksjoner med topiramet*" fra litteraturen, inkludert i tre tilfeller en nær tidsmessig sammenheng og positiv de-utfordring, anser den ledende medlemsstaten i PRAC at en interaksjon mellom litium og topiramet er minst en rimelig mulighet. Den ledende medlemsstaten i PRAC konkluderte med at produktinformasjonen for produkter som inneholder litium, bør endres tilsvarende.

I lys av tilgjengelige data om *litiumtoksisitet etter fedmekirurgi* fra litteraturen, inkludert i 12 tilfeller en nær tidsmessig sammenheng, og i lys av en plausibel mekanisme, anser PRACs ledende medlemsstat at en årsakssammenheng mellom litium og toksisitet etter fedmekirurgi i det minste er en rimelig mulighet. Den ledende medlemsstaten i PRAC konkluderte med at produktinformasjonen for produkter som inneholder litium, bør endres tilsvarende.

I lys av tilgjengelige data om "*legemiddelreaksjon med eosinofili og systemiske symptomer (DRESS)*" fra spontane rapporter og litteratur, inkludert en nær tidsmessig sammenheng i seks tilfeller, hvorav to tilfeller var med positiv seponering etter korrigerende behandling og positiv reutfordring, anser den ledende medlemsstaten i PRAC at en årsakssammenheng mellom litium og "*legemiddelreaksjon med eosinofili og systemiske symptomer*" i det minste er en rimelig mulighet. Den ledende medlemsstaten i PRAC konkluderte med at produktinformasjonen for produkter som inneholder litium, bør endres tilsvarende.

Etter å ha gjennomgått PRAC-anbefalingen er CMDh enig i PRACs overordnede konklusjoner og grunnlag for anbefaling.

Begrunnelse for endring i vilkårene for markedsføringstillatelsen(e)

På grunnlag av de vitenskapelige konklusjonene for litium mener CMDh at nytte-risikoforholdet for legemidlet/-legemidlene som inneholder litium er uendret med forbehold om de foreslåtte endringene i produktinformasjonen

CMDh anbefaler at vilkårene for markedsføringstillatelsen(e) endres.

Vedlegg II

Endringer i produktinformasjonen for nasjonalt godkjente legemidler

Endringer som skal inkluderes i de relevante delene av produktinformasjonen (ny tekst understreket og med fet skrift, slettet gjennomstrekning)

Preparatomtale

- kapittel 4.4

En advarsel bør endres som følger:

"...

Brugada syndrom

Litium kan synliggjøre eller forverre Brugada syndrom, en arvelig sykdom i hjertets natriumkanal med karakteristiske EKG-forandringer (høyre grenblokk og forhøyet ST-segment i høyre prekordiale avledninger), som kan føre til hjertestans eller brå død. Litium er ikke anbefalt hos pasienter med kjent Brugada syndrom eller en familiær historie med Brugada syndrom. Det er anbefalt å utvise forsiktighet hos pasienter med en familiær historie med hjertestans eller brå død.

..."

- kapittel 4.8

Følgende bivirkninger bør legges til under SOC Hjertesykdommer med en frekvens **ikke kjent**:

Brugada syndrom (synliggjøring/forverring)

Pakningsvedlegg

kapittel 2. Hva du må vite før du bruker X

Advarsler og forsiktighetsregler

Rådfør deg med lege før du bruker X

"...

Dersom du har en tilstand som kalles Brugada syndrom (en arvelig sykdom som påvirker hjertet), eller dersom noen i familien din har hatt Brugada syndrom, hjertestans eller brå død...

kapittel 4. Mulige bivirkninger

"...

Frekvens **ikke kjent**:

• synliggjøring og/eller forverring av Brugada syndrom (et arvelig syndrom som påvirker hjertet)...

Dersom eksisterende ordlyd er strengere, bør den beholdes.

Preparatomtale

- kapittel 4.8

Følgende bivirkninger bør legges til under standardinnstillingen "Endokrine sykdommer":

"...

Endokrine sykdommer: ... hyperkalsemi <frekvens svært vanlig>, hyperparatyreoidisme, paratyreoideaadenom, paratyreoideahyperplasi <frekvens ikke kjent>

..."

Pakningsvedlegg

kapittel 4. Mulige bivirkninger

"...

Frekvens svært vanlig

- **for mye kalsium i blodet.**

Frekvens ikke kjent

- **Hyperparatyreoidisme (når biskjoldkjertlene produserer for mye parathyroidhormon, noe som øker kalsiumnivået i blodet).**
- **Økt størrelse på parathyroidkjertlene.**
- **Paratyreoideaadenom (en godartet svulst)**

..."

Preparatomtale

- kapittel 4.5

En interaksjon bør endres som følger:

"...

Topiramat

Hos friske frivillige var det observert reduksjon (18 % for AUC) i systemisk eksponering for litium ved samtidig administrering med topiramat 200 mg/dag. Hos pasienter med bipolar lidelse var farmakokinetikken til litium upåvirket under behandling med topiramat ved doser på 200 mg/dag. Det var imidlertid observert økning i systemisk eksponering (26 % for AUC) etter topiramatdoser på opptil 600 mg/dag. Det har vært rapporter om litiumtoksisitet ved samtidig administrering med topiramat. Litiumnivåene bør overvåkes nøye når det gis sammen med topiramat.

..."

Pakningsvedlegg

kapittel 2. Hva du må vite før du bruker X

Andre legemidler og X

Rådfør deg med lege eller apotek dersom du bruker:

"...

Topiramat (brukes til å behandle epilepsi eller migrene)

..."

Preparatomtale

- kapittel 4.4

En advarsel bør endres som følger:

" ...

Hos pasienter som har gjennomgått bariatrisk kirurgi, kan det være nødvendig med en lavere vedlikeholdsdose av litium. Litiumnivåer skal overvåkes nøye på grunn av risikoen for litiumtoksisitet inntil vekten har stabilisert seg...

Pakningsvedlegg

kapittel 2. Hva du må vite før du bruker X

Rådfør deg med lege eller apotek dersom du:

" ...

Planlegger eller har allerede fått utført kirurgi for vektnedgang, ettersom det kan være nødvendig med en lavere dose litium. Legen vil overvåke nivået av litium i blodet ditt og justere dosen deretter...

Preparatomtale

- kapittel 4.8

Følgende bivirkninger bør legges til under standardinnstillingen "Hud- og underhudssykdommer" med en frekvens **Ikke kjent:**

legemiddelreaksjoner med eosinofili og systemiske symptomer (DRESS)

Pakningsvedlegg

Avsnitt 4 – Mulige bivirkninger

Frekvens ikke kjent:

utbredt utslett, høy kroppstemperatur, forhøyede leverenzymmer, unormale blodverdier (eosinofili), forstørrede lymfeknuter og involvering av andre kroppsorganer (medikamentreaksjon med eosinofili og systemiske symptomer som også er kjent som DRESS eller medikamentoverfølsomhetssyndrom) Slutt å bruke <X> hvis du utvikler disse symptomene, og kontakt legen eller oppsøk medisinsk hjelp umiddelbart.

Vedlegg III

Tidsplan for gjennomføring av denne stillingen

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