

## **Anexo I**

### **Conclusões científicas e fundamentos para a alteração dos termos da(s) Autorização(ões) de Introdução no Mercado**

## **Conclusões científicas**

Tendo em conta o relatório de avaliação do PRAC sobre o(s) RPS para o lítio, as conclusões científicas são as seguintes:

Tendo em conta os dados disponíveis sobre a «síndrome de *Brugada*» provenientes de notificações espontâneas, incluindo, em três casos, uma relação temporal estreita, uma descontinuação positiva e/ou uma nova exposição, e tendo em conta um mecanismo de ação plausível, o Estado-Membro líder do PRAC considera que uma relação causal entre o lítio e a síndrome de Brugada é, pelo menos, uma possibilidade razoável. O Estado-Membro líder do PRAC concluiu que as informações sobre os produtos que contêm lítio devem ser alteradas em conformidade.

Tendo em conta os dados disponíveis sobre «*hiperparatiroidismo*», «*hipercalcemia*», «*adenoma da paratiroide*» e «*hiperplasia da paratiroide*» provenientes da literatura e de notificações espontâneas, incluindo, em alguns casos, uma desativação e/ou reexposição positivas, e tendo em conta um mecanismo de ação plausível, o Estado-Membro líder do PRAC considera uma relação causal entre o lítio e o «*hiperparatiroidismo*», a «*hipercalcemia*», o «*adenoma da paratiroide*» e a «*adenoma da paratiroide*» e «*hiperplasia da paratiroide*» é, pelo menos, uma possibilidade razoável. O Estado-Membro líder do PRAC concluiu que as informações sobre os produtos que contêm lítio devem ser alteradas em conformidade.

Tendo em conta os dados disponíveis na literatura sobre a «*interação fármaco-fármaco com o topiramato*», incluindo, em três casos, uma estreita relação temporal e uma descontinuação positiva, o Estado-Membro líder do PRAC considera que uma interação fármaco-fármaco entre o lítio e o topiramato é, pelo menos, uma possibilidade razoável. O Estado-Membro líder do PRAC concluiu que as informações sobre os produtos que contêm lítio devem ser alteradas em conformidade.

Tendo em conta os dados disponíveis na literatura sobre a «*toxicidade do lítio após cirurgia bariátrica*», incluindo, em 12 casos, uma estreita relação temporal, e tendo em conta um mecanismo plausível, o Estado-Membro principal do PRAC considera que uma relação causal entre o lítio e a toxicidade após a cirurgia bariátrica é, pelo menos, uma possibilidade razoável. O Estado-Membro líder do PRAC concluiu que as informações sobre os produtos que contêm lítio devem ser alteradas em conformidade.

Tendo em conta os dados disponíveis sobre «*reação medicamentosa com eosinofilia e sintomas sistémicos (DRESS)*» provenientes de notificações espontâneas e da literatura, incluindo uma estreita relação temporal em seis casos, dos quais dois casos apresentavam descontinuação positiva após tratamento corretivo e reexposição positiva, o Estado-Membro líder do PRAC considera que uma relação causal entre o lítio e a «*reação medicamentosa com eosinofilia e sintomas sistémicos*» é, pelo menos, uma possibilidade razoável. O Estado-Membro líder do PRAC concluiu que as informações sobre os produtos que contêm lítio devem ser alteradas em conformidade.

Tendo revisto a recomendação do PRAC, o CMDh concorda com as conclusões gerais do PRAC e com os fundamentos da recomendação.

## **Fundamentos para a alteração dos termos da(s) autorização(ões) de introdução no mercado**

Com base nas conclusões científicas relativas ao lítio, o CMDh considera que a relação benefício-risco do(s) medicamento(s) que contém lítio se mantém inalterada, sob reserva das alterações propostas à informação do medicamento;

O CMDh recomenda que os termos da(s) autorização(ões) de introdução no mercado sejam alterados.



## **Anexo II**

**Alterações à informação sobre o medicamento do(s) medicamento(s) autorizado(s) a nível nacional**

**Alterações a incluir nas secções relevantes da Informação sobre o Produto** (novo texto **sublinhado e a negrito**, texto suprimido)

#### **Resumo das Características do Medicamento**

- Ponto 4.4

Uma advertência deve ser alterada do seguinte modo:

"...

**Síndrome de Brugada** **O lítio pode revelar ou agravar a síndrome de Brugada, uma doença hereditária dos canais de sódio cardíacos com alterações características no ECG (bloqueio do ramo direito e elevação do segmento ST nas derivações precordiais direitas), que pode resultar em paragem cardíaca ou morte súbita. O lítio não é recomendado em doentes com síndrome de Brugada conhecida ou historial familiar de síndrome de Brugada. Recomenda-se precaução em doentes com historial familiar de paragem cardíaca ou morte súbita.**

..."

- Ponto 4.8

A seguinte reação adversa deve ser adicionada sob a SOC Cardiopatias com uma frequência **desconhecida**:

**síndrome de Brugada (Revelação/agravamento)**

#### **Folheto informativo**

Secção 2. O que precisa de saber antes de tomar X

Advertências e precauções

Fale com o seu médico antes de tomar X

"...

**Se tem uma doença denominada síndrome de Brugada (uma síndrome hereditária que afeta o coração), ou se alguém na sua família teve síndrome de Brugada, paragem cardíaca ou morte súbita.**

..."

Secção 4. Efeitos secundários possíveis

"...

Frequência **desconhecida**:

**Revelação e/ou agravamento de síndrome de Brugada (uma síndrome hereditária que afeta o coração)...**

Se a atual redação for mais estrita, deve ser mantida.

#### **Resumo das Características do Medicamento**

- Ponto 4.8

As seguintes reações adversas devem ser adicionadas na SOC "Doenças endócrinas":

"...

*Doenças endócrinas: ... **hipercalcemia** <frequência **muito frequente**>, **hiperparatiroidismo**, **adenoma paratiroideu**, **hiperplasia paratiroideia** <frequência **desconhecida**>*

..."

## Folheto informativo

Secção 4. Efeitos secundários possíveis

"...

### **Muito frequente**

- **demasiado cálcio no sangue.**

### **Frequência desconhecida:**

- **Hiperparatiroidismo (quando as glândulas paratiroides produzem demasiada hormona paratiroideia, que faz aumentar os níveis de cálcio no sangue).**
- **Tamanho aumentado das glândulas paratiroides.**
- **Adenoma paratiroideu (um tumor não canceroso).**

..."

## Resumo das Características do Medicamento

- Ponto 4.5

Uma interação deve ser alterada do seguinte modo:

"...

### **Topiramato**

**Topiramato** **Em**  
**voluntários saudáveis, observou-se uma redução (de 18% na AUC) da exposição sistémica ao lítio durante a administração concomitante com topiramato 200 mg/dia. Em doentes com perturbação bipolar, a farmacocinética do lítio não foi afetada durante o tratamento com doses de topiramato de 200 mg/dia; contudo, observou-se um aumento da exposição sistémica (de 26% na AUC) após doses de topiramato até 600 mg/dia. Foram notificados casos de toxicidade por lítio quando administrado concomitantemente com topiramato. Os níveis de lítio devem ser atentamente monitorizados quando coadministrado com topiramato.**

..."

## Folheto informativo

Secção 2. O que precisa de saber antes de tomar X

*Outros medicamentos e X*

Informe o seu médico ou farmacêutico se estiver a tomar:

"...

**Topiramato (utilizado para tratar a epilepsia ou a enxaqueca)**

..."

## **Resumo das Características do Medicamento**

- Ponto 4.4

Uma advertência deve ser alterada do seguinte modo:

"...

**Em doentes que tenham sido submetidos a cirurgia bariátrica, pode ser necessária uma dose de manutenção de lítio baixa. Os níveis de lítio devem ser atentamente monitorizados, devido ao risco de toxicidade por lítio, até o peso ter estabilizado.**

..."

## **Folheto informativo**

Secção 2. O que precisa de saber antes de tomar X

Fale com o seu médico ou farmacêutico se:

"...

**Está a planear, ou já foi submetido(a) a cirurgia de redução do peso, uma vez que pode ser necessária uma dose de lítio mais baixa. O seu médico irá monitorizar os níveis de lítio no seu sangue e ajustar a sua dose em conformidade**

..."

## **Resumo das Características do Medicamento**

- Ponto 4.8

As seguintes reações adversas devem ser adicionadas sob a SOC "Afeções dos tecidos cutâneos e subcutâneos" com uma frequência **desconhecida**:

**Reação medicamentosa com eosinofilia e sintomas sistémicos (DRESS)**

## **Folheto informativo**

Secção 4 – Efeitos secundários possíveis

Frequência **desconhecida**:

**Erupção cutânea generalizada, temperatura corporal elevada, elevação das enzimas do fígado, alterações no sangue (eosinofilia), gânglios linfáticos aumentados e envolvimento de outros órgãos (reação medicamentosa com eosinofilia e sintomas sistémicos, também**

**conhecida por DRESS ou síndrome de hipersensibilidade a fármacos). Pare de utilizar <X> se desenvolver estes sintomas e contacte o seu médico ou procure assistência médica imediatamente.**



### **Anexo III**

#### **Calendário para a implementação desta posição**

|                                                                                                                                  |                       |
|----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|-----------------------|
| Adoção da posição do CMDh:                                                                                                       | Reunião CMDh de abril |
| Transmissão às Autoridades Nacionais Competentes das traduções dos anexos da posição:                                            | 9 Junho 2024          |
| Implementação da posição pelos Estados-Membros (apresentação da alteração pelo Titular da Autorização de Introdução no Mercado): | 8 agosto 24           |