

Anexa I

**Concluzii științifice și motive pentru modificarea condițiilor autorizației (autorizațiilor) de
introducere pe piață**

Concluzii științifice

Având în vedere Raportul de evaluare al PRAC privind RPAS pentru litiu, concluziile științifice sunt următoarele:

Având în vedere datele disponibile privind "*sindromul Brugada*" din rapoartele spontane, inclusiv, în trei cazuri, o relație temporală strânsă, o oprire a administrării și/sau readministrare pozitive și având în vedere un mecanism de acțiune plauzibil, statul membru principal al PRAC consideră că o relație cauzală între litiu și sindromul Brugada este cel puțin o posibilitate rezonabilă. Statul membru principal al PRAC a concluzionat că informațiile referitoare la produs pentru medicamentele care conțin litiu ar trebui modificate în consecință.

Având în vedere datele disponibile privind "*hiperparatiroidismul*", "*hipercalcemia*", "*adenomul paratiroidian*" și "*hiperplazia paratiroidiană*" din literatura de specialitate și din rapoartele spontane, inclusiv, în unele cazuri, o deprovocare și/sau o recontestare pozitivă, și având în vedere un mecanism de acțiune plauzibil, statul membru principal al PRAC ia în considerare o relație cauzală între litiu și "*hiperparatiroidism*", "*hipercalcemie*", "*adenom paratiroidian*" și "*hiperplazia paratiroidiană*" este cel puțin o posibilitate rezonabilă. Statul membru principal al PRAC a concluzionat că informațiile referitoare la produs pentru medicamentele care conțin litiu ar trebui modificate în consecință.

Având în vedere datele disponibile din literatura de specialitate privind "*interacțiunea medicament-medicament cu topiramatul*", inclusiv, în trei cazuri, o relație temporală strânsă și o decontestare pozitivă, statul membru principal al PRAC consideră că o interacțiune medicamentoasă între litiu și topiramat este cel puțin o posibilitate rezonabilă. Statul membru principal al PRAC a concluzionat că informațiile referitoare la produs pentru medicamentele care conțin litiu ar trebui modificate în consecință.

Având în vedere datele disponibile din literatura de specialitate privind "*toxicitatea litiului în urma chirurgiei bariatrice*", inclusiv, în 12 cazuri, o relație temporală strânsă, și având în vedere un mecanism plauzibil, statul membru principal al PRAC consideră că o relație cauzală între litiu și toxicitate după intervenția chirurgicală bariatrică este cel puțin o posibilitate rezonabilă. Statul membru principal al PRAC a concluzionat că informațiile referitoare la produs pentru medicamentele care conțin litiu ar trebui modificate în consecință.

Având în vedere datele disponibile privind "reacția la medicament cu eozinofilie și simptome sistemice (DRESS)" din rapoartele și literatura spontană, inclusiv o relație temporală strânsă în șase cazuri, dintre care două cazuri au fost cu oprire a administrării pozitive după tratament corectiv și oprire a readministrare pozitivă, statul membru principal al PRAC consideră că o relație cauzală între litiu și "reacția la medicament cu eozinofilie și simptome sistemice" este cel puțin o posibilitate rezonabilă. Statul membru principal al PRAC a concluzionat că informațiile referitoare la produs pentru medicamentele care conțin litiu ar trebui modificate în consecință.

După revizuirea recomandării PRAC, CMDh este de acord cu concluziile generale ale PRAC și cu motivele recomandării.

Motive pentru modificarea condițiilor autorizăției (autorizațiilor) de introducere pe piață

Pe baza concluziilor științifice pentru litiu, CMDh este de părere că raportul beneficiu-risc al medicamentului/medicamentelor care conțin litiu este neschimbat, sub rezerva modificărilor propuse pentru informațiile referitoare la medicament

CMDh recomandă modificarea condițiilor autorizăției(unor) de punere pe piață.

Anexa

**Modificări ale informațiilor referitoare la produs pentru medicamentul (medicamentele)
autorizat(e) la nivel național**

Modificări care trebuie incluse în secțiunile relevante ale informațiilor despre produs (text nou **subliniat și îngrosat**, textul eliminat tăiat cu o linie)

Rezumatul caracteristicilor produsului

- Secțiunea 4.4

Un avertisment ar trebui modificat după cum urmează:

"...

Sindromul Brugada

Litiul poate să evalueze sau să agraveze sindromul Brugada, o boală ereditară a canalelor de sodiu cardiace, cu modificări caracteristice ale electrocardiografei (bloc de ramură dreaptă și supradenivelarea segmentului ST în derivațiile precordiale drepte), ceea ce poate duce la stop cardiac sau moarte cardiacă subită. Litiul nu se recomandă la pacienții cunoscuți cu sindrom Brugada sau la cei care au antecedente heredocolaterale de sindrom Brugada. Se recomandă precauție în cazul pacienților cu antecedente heredocolaterale de stop cardiac sau moarte cardiacă subită.

..."

- Secțiunea 4.8

Următoarea reacție adversă trebuie adăugată sub SOC Tulburări cardiace cu o frecvență **necunoscută**:

sindrom Brugada (evidențiere/agravare)

Prospectul

Pct. 2. Ce trebuie să știți înainte să luați X

Atenționări și precauții

Discutați cu medicul dumneavoastră înainte de a lua X

"...

Dacă aveți o afecțiune numită sindrom Brugada (un sindrom ereditar care afectează inima) sau dacă o persoană din familia dumneavoastră a avut sindrom Brugada, stop cardiac sau moarte cardiacă subită.

..."

Pct. 4. Reacții adverse posibile

"...

Cu **frecvență necunoscută**:

Evidențierea și/sau agravarea sindromului Brugada (un sindrom ereditar care afectează inima)...

În cazul în care formularea existentă este mai strictă, aceasta ar trebui menținută.

Rezumatul caracteristicilor produsului

- Pct. 4.8

Următoarele reacții adverse trebuie adăugate în cadrul SOC "Tulburări endocrine":

"...

*Tulburări endocrine: ... **hipercalcemie** <frecvență **foarte frecventă**>, **hiperparatiroidism, adenom paratiroidian, hiperplazie paratiroidiană** <cu **frecvență necunoscută**>*

..."

Prospectul

Pct. 4. Reacții adverse posibile

"...

Frecvență foarte frecventă

- **prea mult calciu în sânge.**

Cu frecvență necunoscută

- **Hiperparatiroidism (când glandele paratiroide produc prea mult hormon paratiroidian, ceea ce crește valorile calciului din sânge).**

- **Crestere în volum a glandelor paratiroide.**

- **Adenom paratiroidian (o tumoră necanceroasă).**

..."

Rezumatul caracteristicilor produsului

- Pct. 4.5

O interacțiune ar trebui modificată după cum urmează:

"...

Topiramat

La voluntarii sănătoși, s-a observat o reducere (18 % pentru ASC) a expunerii sistemice în cazul litiului în timpul administrării concomitente cu topiramat 200 mg/zi. La pacienții cu tulburare bipolară, farmacocinetica litiului a fost neafectată în timpul tratamentului cu topiramat la doze de 200 mg/zi; totuși, s-a observat o creștere a expunerii sistemice (26 % pentru ASC) după dozele de topiramat de până la 600 mg/zi. Au fost raportate cazuri de toxicitate a litiului când a fost administrat concomitent cu topiramat. Valorile litiului trebuie să fie monitorizate cu atenție când este administrat concomitent cu topiramat.

..."

Prospectul

Pct. 2. Ce trebuie să știți înainte să luați X

X împreună cu alte medicamente

Spuneți medicului dumneavoastră sau farmacistului dacă luați:

"...

Topiramat (utilizat pentru a trata epilepsia sau migrena)

..."

Rezumatul caracteristicilor produsului

- Pct. 4.4

Un avertisment ar trebui modificat după cum urmează:

"...

La pacienții cărora li s-a efectuat o intervenție chirurgicală bariatrică poate fi necesară o doză de litiu de întreținere mai mică. Valorile litiului trebuie să fie monitorizate cu atenție din cauza riscului de toxicitate a litiului, până la stabilizarea greutății.

..."

Prospectul

Pct. 2. Ce trebuie să știți înainte să luați X

Discutați cu medicul dumneavoastră sau cu farmacistul dacă:

"...

Intenționați să vi se efectueze sau vi s-a efectuat deja o intervenție chirurgicală pentru scăderea în greutate, deoarece poate fi necesară o doză de litiu mai mică. Medicul dumneavoastră vă va monitoriza valorile litiului din sânge și vă va modifica doza în consecință

..."

Rezumatul caracteristicilor produsului

- Pct. 4.8

Următoarele reacții adverse trebuie adăugate sub SOC "Afecțiuni cutanate și ale țesutului subcutanat" cu o frecvență **necunoscută**:

Reacție la medicament cu eozinofilie și simptome sistemice (DRESS)

Prospectul

Secțiunea 4 – Reacții adverse posibile

Cu **frecvență necunoscută**:

Erupție cutanată generalizată, temperatură mare a corpului, creșterea valorilor enzimelor

hepatice, anomalii ale sângelui (eozinofilie), creșterea în volum a ganglionilor limfatici și afectarea altor organe din corp (reacție la medicament cu eozinofilie și simptome sistemice, care se mai numește și DRESS sau sindrom de hipersensibilitate la medicamente). Nu mai luați <X> dacă vă apar aceste simptome și adresați-vă medicului dumneavoastră sau solicitați imediat asistență medicală.

Anexa III

Calendarul punerii în aplicare a prezentei poziții

8 august 2024

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