

Priloga I

Znanstveni zaključki in podlaga za spremembo dovoljenja za promet z zdravilom

Znanstveni zaključki

Upoštevajoč poročilo Odbora za oceno tveganja na področju farmakovigilance (PRAC) o oceni redno posodobljenih poročil o varnosti zdravila (PSUR) za litij so bili sprejeti naslednji znanstveni zaključki:

Glede na razpoložljive podatke o "*sindromu Brugada*" iz spontanih poročil, ki v treh primerih vključujejo tesno časovno povezavo, izboljšanje po prekinitvi zdravljenja in/ali ponovno uvedbo zdravljenja, ter glede na verjeten mehanizem delovanja vodilna država članica PRAC meni, da je vzročna povezava med litijem in sindromom Brugada vsaj razumna možnost. Vodilna država članica Odbora PRAC je sklenila, da bi bilo treba informacije o zdravilih, ki vsebujejo litij, ustrezno spremeniti.

Glede na razpoložljive podatke o *hiperparatiroidizmu*, *hiperkalcemiji*, *obščitničnem adenomu* in *obščitnični hiperplaziji* iz literature in spontanih poročil, ki v nekaterih primerih vključujejo izboljšanje po prekinitvi zdravljenja in/ali poslabšanje ob ponovni uvedbi zdravljenja, ter glede na verjeten mehanizem delovanja vodilna država članica PRAC meni, da je vzročna povezava med litijem in "*hiperparatiroidizmom*", "*hiperkalcemijo*", "*obščitničnim adenomom*" in "*obščitnično hiperplazijo*" vsaj razumna možnost. Vodilna država članica Odbora PRAC je sklenila, da bi bilo treba informacije o zdravilih, ki vsebujejo litij, ustrezno spremeniti.

Glede na razpoložljive podatke iz literature o "*medsebojnem delovanju zdravil z zdravili s topiramatom*", ki v treh primerih vključujejo tesno časovno povezavo in izboljšanje po prekinitvi zdravljenja, vodilna država članica Odbora za oceno tveganja na področju farmakovigilance meni, da je interakcija med litijem in topiramatom vsaj razumna možnost. Vodilna država članica Odbora PRAC je sklenila, da bi bilo treba informacije o zdravilih, ki vsebujejo litij, ustrezno spremeniti.

Glede na razpoložljive podatke o "*toksičnosti litija po bariatrični operaciji*" iz literature, vključno s tesno časovno povezavo v 12 primerih, in glede na verjeten mehanizem vodilna država članica Odbora PRAC meni, da je vzročna povezava med litijem in toksičnostjo po bariatrični operaciji vsaj razumna možnost. Vodilna država članica Odbora PRAC je sklenila, da bi bilo treba informacije o zdravilih, ki vsebujejo litij, ustrezno spremeniti.

Glede na razpoložljive podatke o "reakciji na zdravilo z eozinofilijo in sistemskimi simptomi (DRESS)" iz spontanih poročil in literature, vključno s tesno časovno povezavo v šestih primerih, od katerih sta bila dva primera z izboljšanjem po prekinitvi po korektivnem zdravljenju in izboljšanju ob ponovni uvedbi zdravljenja, vodilna država članica PRAC meni, da je vzročna povezava med litijem in "reakcijo na zdravilo z eozinofilijo in sistemskimi simptomi" vsaj razumna možnost. Vodilna država članica Odbora PRAC je sklenila, da bi bilo treba informacije o zdravilih, ki vsebujejo litij, ustrezno spremeniti.

Po pregledu priporočila odbora PRAC se skupina CMDh strinja s splošnimi zaključki Odbora za oceno tveganja na področju farmakovigilance in njegovo podlago za priporočilo.

Podlaga za spremembo dovoljenja za promet z zdravilom

Na podlagi znanstvenih zaključkov za litij skupina CMDh meni, da je razmerje med koristmi in tveganji zdravil(-a), ki vsebuje(-jo) litij, nespremenjeno, ob upoštevanju predlaganih sprememb v informacijah o zdravilu.

Skupina CMDh zato priporoča spremembo dovoljenja za promet z zdravilom.

Priloga II

Spremembe informacij o zdravilu za zdravila, ki so pridobila dovoljenje (-a) za promet po nacionalnem postopku

Spremembe, ki jih je treba vključiti v ustrezna poglavja informacij o zdravilu (novo besedilo je podčrtano in označeno krepko)

Povzetek glavnih značilnosti zdravila

- Poglavje 4.4

Treba je dodati naslednje opozorilo:

"...

Sindrom Brugada

Litij lahko razkrije ali poslabša sindrom Brugada, dedno bolezen natrijevih kanalčkov v srcu z značilnimi spremembami v EKG (desnokračni blok in elevacija segmenta ST v desnih prekordialnih odvodih), kar lahko povzroči zastoj srca ali nenadno smrt. Litij se ne priporoča pri bolnikih z znanim sindromom Brugada ali družinsko anamnezo sindroma Brugada. Pri bolnikih z družinsko anamnezo srčnih zastojev ali nenadne smrti svetujemo previdnost.

..."

- Poglavje 4.8

Naslednje neželene učinke je treba dodati med organski sistem Srčne bolezni **z neznano pogostnostjo:**

sindrom Brugada (razkritje/poslabšanje)

Navodilo za uporabo

Poglavje 2. Kaj morate vedeti, preden boste vzeli zdravilo X

Opozorila in previdnostni ukrepi

Pred začetkom jemanja zdravila X se posvetujte z zdravnikom

"...

Če imate bolezen, ki se imenuje sindrom Brugada (dedni sindrom, ki prizadene srce) ali če je kdor koli v vaši družini imel sindrom Brugada, srčni zastoj oziroma je pri njemu prišlo do nenadne smrti.

..."

Poglavje 4. Možni neželeni učinki

"...

Neznana pogostnost :

• razkritje in/ali poslabšanje sindroma Brugada (dedni sindrom, ki prizadene srce)

..."

Če je obstoječe besedilo zapisano strožje, ga je potrebno ohraniti.

Povzetek glavnih značilnosti zdravila

- Poglavje 4.8

V organski sistem "Bolezni endokrinega sistema" je treba dodati naslednje neželene učinke:

"...

*Endokrine motnje: ... **hiperkalcemija <zelo pogosta> hiperparatiroidizem, paratiroidni adenom, paratiroidna hiperplazija <neznana pogostnost>***

..."

Navodilo za uporabo

Poglavje 4. Možni neželeni učinki

"...

Pogostnost je zelo pogosta

- **preveč kalcija v krvi.**

Neznana pogostnost:

- **hiperparatiroidizem (kadar obščitnične žleze proizvajajo preveč obščitničnega hormona, ki dvigne raven kalcija v krvi).**
- **povečana velikost obščitničnih žlez.**
- **obščitnični adenom (nemaligni tumor).**

..."

Povzetek glavnih značilnosti zdravila

- Poglavje 4.5

Interakcijo je treba spremeniti:

"...

Topiramát

Pri zdravih prostovoljcih je bilo prisotno opazno zmanjšanje (18 % za AUC) sistemske izpostavljenosti za litij pri sočasnem dajanju topiramatom 200 mg/dan. Pri bolnikih z bipolarno motnjo med zdravljenjem s topiramatom v odmerkih po 200 mg/dan ni bilo vpliva na farmakokinetiko litija. Kljub temu je bilo opaženo povečanje sistemske izpostavljenosti (26 % za AUC) po dajanju topiramata v odmerkih do 600 mg/dan. Obstajajo poročila o toksičnosti litija pri sočasnem dajanju s topiramatom. Pri sočasni uporabi topiramata in litija je treba pozorno spremljati ravni litija.

..."

Navodilo za uporabo

Poglavje 2. Kaj morate vedeti, preden boste vzeli zdravilo X

Druga zdravila in zdravilo X

Obvestite zdravnika ali farmacevta, če jemljete:

"...

topiramat (uporablja se za zdravljenje epilepsije ali migrene).

..."

Povzetek glavnih značilnosti zdravila

- Poglavje 4.4

Opozorilo je treba spremeniti:

"...

Pri bolnikih, ki so prestali bariatrični kirurški poseg, je morda potreben nižji vzdrževalni odmerek litija. Ravni litija je treba pozorno spremljati zaradi tveganja toksičnosti litija, dokler se teža ne stabilizira.

..."

Navodilo za uporabo

Poglavje 2. Kaj morate vedeti, preden boste vzeli zdravilo X

Posvetujte se z zdravnikom ali farmacevtom, če:

"...

načrtujete ali ste že prestali kirurški poseg za zmanjšanje telesne teže, ker je morda potreben nižji odmerek litija. Vaš zdravnik bo spremljal raven litija v vaši krvi in skladno s tem prilagodil vaš odmerek

..."

Povzetek glavnih značilnosti zdravila

- Poglavje 4.8

V organski sistem "*Bolezni kože in podkožja*" je treba dodati naslednje neželene učinke z neznano **pogostnostjo**:

Reakcija na zdravilo z eozinofilijo in sistemskimi simptomi (DRESS)

Navodilo za uporabo

Poglavje 4 – Možni neželeni učinki

Neznana pogostnost:

Neznana pogostnost:
razširjen izpuščaj, visoka telesna temperatura, povišane ravni jetrnih encimov, krvne nenormalnosti (eozinofilija), povečane bezgavke in vpletenost drugih telesnih organov (reakcija na zdravilo z eozinofilijo in sistemskimi simptomi, ki je znana tudi kot DRESS ali

sindrom preobčutljivosti na zdravilo). Če se pojavijo ti simptomi, prenehajte uporabljati zdravilo <X> in se nemudoma obrnite na svojega zdravnika ali poiščite zdravniško pomoč.

Priloga III

Časovnica za uveljavitev tega stališča

8. avgust 2024

Sprejetje stališča skupine CMDh:	Zasedanje skupine CMDh April 2024
Posredovanje prevodov prilog k stališču pristojnim nacionalnim organom:	9. Junij 2024
Uveljavitev stališča v državah članicah (predložitev spremembe s strani imetnika dovoljenja za promet z zdravilom):	8. Avgust 2024