

BILAGA I

Vetenskapliga slutsatser och skäl för ändringen av villkoren för godkännandet för försäljning

Vetenskapliga slutsatser

Med hänsyn till PRAC:s utredningsprotokoll om den periodiska säkerhetsrapporten (de periodiska säkerhetsrapporterna) för litium är de vetenskapliga slutsatserna följande:

Mot bakgrund av tillgängliga uppgifter om "*Brugadas syndrom*" från spontana rapporter, som i tre fall omfattar ett nära tidsmässigt samband, positiv av- och/eller återaktivering, och med tanke på en rimlig verkningsmekanism, anser PRAC:s ledande medlemsstat att ett orsakssamband mellan litium och Brugadas syndrom åtminstone är en rimlig möjlighet. PRAC:s ledande medlemsstat drog slutsatsen att produktinformationen för produkter som innehåller litium bör ändras i enlighet med detta.

Mot bakgrund av tillgängliga uppgifter om *hyperparatyreoidism*, *hyperkalcemi*, *bisköldkörteladenom* och *bisköldkörtelhyperplasi* från litteraturen och spontana rapporter, inklusive i vissa fall en positiv de-challenge och/eller re-challenge, och med tanke på en rimlig verkningsmekanism, anser PRAC:s ledande medlemsstat att det finns ett orsakssamband mellan litium och "*hyperparatyreoidism*", "*hyperkalcemi*", "*bisköldkörteladenom*" och "*paratyreoideahyperplasi*" är åtminstone en rimlig möjlighet. PRAC:s ledande medlemsstat drog slutsatsen att produktinformationen för produkter som innehåller litium bör ändras i enlighet med detta.

Mot bakgrund av tillgängliga data om läkemedelsinteraktion med *topiramat* från litteraturen, som i tre fall omfattar ett nära tidsmässigt samband och positiv avtrubning, anser PRAC:s ledande medlemsstat att en läkemedelsinteraktion mellan litium och topiramat åtminstone är en rimlig möjlighet. PRAC:s ledande medlemsstat drog slutsatsen att produktinformationen för produkter som innehåller litium bör ändras i enlighet med detta.

Mot bakgrund av tillgängliga uppgifter om *litiumtoxicitet efter bariatrisk kirurgi* från litteraturen, inklusive ett nära tidsmässigt samband i 12 fall, och med tanke på en rimlig mekanism, anser PRAC:s ledande medlemsstat att ett orsakssamband mellan litium och toxicitet efter bariatrisk kirurgi åtminstone är en rimlig möjlighet. PRAC:s ledande medlemsstat drog slutsatsen att produktinformationen för produkter som innehåller litium bör ändras i enlighet med detta.

Mot bakgrund av tillgängliga data om "läkemedelsreaktion med eosinofili och systemiska symtom (DRESS)" från spontana rapporter och litteratur, inklusive ett nära tidsmässigt samband i sex fall, varav två fall med positiv de-challenge efter korrigering och positiv återinsättning, anser PRAC:s ledande medlemsstat att ett orsakssamband mellan litium och "läkemedelsreaktion med eosinofili och systemiska symtom" åtminstone är en rimlig möjlighet. PRAC:s ledande medlemsstat drog slutsatsen att produktinformationen för produkter som innehåller litium bör ändras i enlighet med detta.

Efter att ha granskat PRAC:s rekommendation instämmer CMDh i PRAC:s övergripande slutsatser och skäl för rekommendationen.

Skäl för ändring av villkoren för godkännande för försäljning

På grundval av de vetenskapliga slutsatserna för litium anser CMDh att nytta/riskförhållandet för det eller de läkemedel som innehåller litium är oförändrat med förbehåll för de föreslagna ändringarna av produktinformationen

CMDh rekommenderar att villkoren för försäljningstillstånden ändras.

Bilaga II

Ändringar av produktinformationen för det eller de nationellt godkända läkemedlen

Ändringar som ska införas i de relevanta avsnitten i produktinformationen (ny text understruken och i fetstil, struken text genomstruken)

Produktresumé

- Avsnitt 4.4

En varning bör ändras på följande sätt:

"...

Brugadas syndrom

Litium kan demaskera eller förvärra Brugadas syndrom, en ärftlig sjukdom som påverkar natriumkanalerna i hjärtat med karakteristiska EKG-förändringar (högergrenblock och ST-segmenthöjning i höger prekordialavledningarna), som kan leda till hjärtstillestånd eller plötslig död. Litium rekommenderas inte för patienter med känt Brugadas syndrom eller Brugadas syndrom i familjeanamnesen. Patienter med hjärtstillestånd eller plötslig död i familjeanamnesen ska behandlas med försiktighet.

..."

- Avsnitt 4.8

Följande biverkning ska läggas till under SOC Hjärtsjukdomar **Ingen känd frekvens: Brugadas syndrom (demaskering/förvärrande)**

Bipacksedel

Avsnitt 2. Vad du behöver veta innan du tar X

Varningar och försiktighet

Tala med läkare innan du tar X

"...

Om du har sjukdomen Brugadas syndrom (ett ärftligt syndrom som påverkar hjärtat), eller om någon i din familj har drabbats av Brugadas syndrom, hjärtstillestånd eller plötslig död.

..."

Avsnitt 4. Eventuella biverkningar

"...

Ingen känd frekvens ;

Demaskerar och/eller förvärrar Brugadas syndrom (ett ärftligt syndrom som påverkar hjärtat)..."

Om den befintliga formuleringen är striktare bör den behållas.

Produktresumé

- Avsnitt 4.8

Följande biverkningar ska läggas till under SOC "Endokrina störningar":

"...

Endokrina störningar: ... hyperkalcemi < Mycket vanliga>, hyperparatyreos, bisköldkörteladenom, bisköldkörtelhyperplasi <ingen känd frekvens>

..."

Bipacksedel

Avsnitt 4. Eventuella biverkningar

"...

Frekvensen mycket vanliga

- för mycket kalcium i blodet.

Ingen känd frekvens:

- Hyperparatyreos (när bisköldkörtlarna producerar för mycket bisköldkörtelhormon, vilket höjer kalciumnivåerna i blodet).
- Bisköldkörtlarna ökar i storlek.
- Bisköldkörteladenom (en icke-cancerös tumör).

..."

Produktresumé

- Avsnitt 4.5

En interaktion bör ändras på följande sätt:

"...

Topiramat

Hos friska frivilliga observerades en minskning (18 % för AUC) av den systemiska exponeringen för litium under samtidig administrering av topiramat 200 mg/dag. Hos patienter med bipolär sjukdom påverkades inte farmakokinetiken för litium under behandling med topiramat vid doser på 200 mg/dag; dock observerades en ökning av den systemiska exponeringen (26 % för AUC) efter topiramatdoser på upp till 600 mg/dag. Litiumtoxicitet har rapporterats vid samtidig administrering av litium och topiramat. Litiumnivån ska övervakas noggrant när litium administreras samtidigt som topiramat.

..."

Bipacksedel

Avsnitt 2. Vad du behöver veta innan du tar X

Andra läkemedel och X

Tala om för läkare eller apotekspersonal om du tar:

"...

Topiramat (används för att behandla epilepsi eller migrän)

..."

Produktresumé

- Avsnitt 4.4

En varning bör ändras på följande sätt:

"...

En lägre underhållsdos av litium kan krävas för patienter som har genomgått bariatrisk kirurgi. Litiumnivån ska övervakas noggrant på grund av risken för litiumtoxicitet tills vikten har stabiliserats.

..."

Bipacksedel

Avsnitt 2. Vad du behöver veta innan du tar X

Tala med läkare eller apotekspersonal om du:

"...

Om du planerar eller redan har genomgått viktminskningskirurgi, eftersom en lägre dos litium kan krävas. Din läkare övervakar litiumnivån i ditt blod och justerar din dos vid behov

..."

Produktresumé

- Avsnitt 4.8

Följande biverkningar ska läggas till under SOC "Hud och subkutan vävnad" med **Ingen känd frekvens:**

Läkemedelsreaktion med eosinofili och systemiska symtom (DRESS)

Bipacksedel

Avsnitt 4 – Eventuella biverkningar

Ingen känd frekvens: Utbredda utslag, hög kroppstemperatur, förhöjda leverenzymmer, blodavvikelse (eosinofili), förstörade lymfkörtlar och påverkan på andra kroppsorgan (läkemedelsreaktion med eosinofili och systemiska symtom, även kallat DRESS eller läkemedelsöverkänslighetssyndrom). Sluta använda <X> om du utvecklar dessa symtom och kontakta läkare eller sök vård omedelbart.

Bilaga III

Tidsplan för genomförandet av denna ståndpunkt

Antagande av CMD(h):s ställningstagande:	CMDh-möte i april
Överföring av översättningarna av ställningstagandets bilagor till nationella behöriga myndigheter:	9 juni 2024
Medlemsstaternas implementering av ställningstagandet (inlämning av ändringen från innehavaren av godkännande för försäljning):	8 augusti 2024