

## **Příloha I**

### **Vědecké závěry a zdůvodnění změny v registraci**

## **Vědecké závěry**

S ohledem na hodnotící zprávu výboru PRAC týkající se pravidelně aktualizované zprávy / aktualizovaných zpráv o bezpečnosti (PSUR) lithia byly přijaty tyto vědecké závěry:

S ohledem na dostupné údaje o "*Brugadově syndromu*" ze spontánních hlášení, včetně úzké časové souvislosti ve třech případech, pozitivní dechallenge a/nebo rechallenge, a s ohledem na věrohodný mechanismus účinku se vedoucí členský stát zodpovědný za hodnocení této bezpečnostní zprávy (LMS) výboru PRAC domnívá, že příčinná souvislost mezi lithiem a Brugadovým syndromem je přinejmenším opodstatněně možná. LMS výboru PRAC dospěl k závěru, že informace o přípravku u přípravků obsahujících lithium mají být odpovídajícím způsobem změněny.

S ohledem na dostupné údaje o "*hyperparatyreóze*", "*hyperkalcemii*", "*adenomu příštítných tělísek*" a "*hyperplazii příštítných tělísek*" z literatury a spontánních hlášení, včetně některých případů s pozitivního dechallenge a/nebo rechallenge, a s ohledem na věrohodný mechanismus účinku považuje LMS výboru PRAC příčinnou souvislost mezi lithiem a "*hyperparatyreózou*", "*hyperkalcemií*", "*adenomem příštítných tělísek*" a "*hyperplazií příštítných tělísek*" za přinejmenším opodstatněně možnou. LMS výboru PRAC dospěl k závěru, že informace o přípravku u přípravků obsahujících lithium mají být odpovídajícím způsobem změněny.

S ohledem na dostupné údaje o "*lékové interakci s topiramátem*" z literatury, včetně úzké časové souvislosti ve 3 případech a pozitivní dechallenge, se LMS výboru PRAC domnívá, že léková interakce mezi lithiem a topiramátem je přinejmenším opodstatněně možná. LMS výboru PRAC dospěl k závěru, že informace o přípravku u přípravků obsahujících lithium mají být odpovídajícím způsobem změněny.

S ohledem na dostupné údaje o "*toxicitě lithia po bariatrické operaci*" z literatury, včetně úzké časové souvislosti ve 12 případech, a s ohledem na věrohodný mechanismus účinku se LMS výboru PRAC domnívá, že příčinná souvislost mezi lithiem a toxicitou po bariatrické operaci je přinejmenším opodstatněně možná. LMS výboru PRAC dospěl k závěru, že informace o přípravku u přípravků obsahujících lithium mají být odpovídajícím způsobem změněny.

S ohledem na dostupné údaje o "*lékové reakci s eozinofilii a systémovými příznaky (DRESS)*" ze spontánních hlášení a literatury, včetně úzké časové souvislosti v šesti případech, z nichž dva případy byly s pozitivní dechallenge po podání korektivní léčby a pozitivní rechallenge, se LMS výboru PRAC domnívá, že příčinná souvislost mezi lithiem a "*lékovou reakcí s eozinofilii a systémovými příznaky*" je přinejmenším opodstatněně možná. LMS výboru PRAC dospěl k závěru, že informace o přípravku u přípravků obsahujících lithium mají být odpovídajícím způsobem změněny.

Po přezkoumání doporučení výboru PRAC skupina CMDh souhlasí s jeho celkovými závěry a zdůvodněním.

## **Zdůvodnění změny v registraci**

Na základě vědeckých závěrů týkajících se lithia skupina CMDh zastává stanovisko, že poměr přínosů a rizik léčivého přípravku obsahujícího / léčivých přípravků obsahujících lithium zůstává nezměněný, a to pod podmínkou, že v informacích o přípravku budou provedeny navrhované změny.

Skupina CMDh doporučuje změnu v registraci.

## **Příloha II**

**Změny v informacích o přípravku pro léčivý přípravek registrovaný / léčivé přípravky  
registrované na vnitrostátní úrovni**

**Změny, které mají být vloženy do příslušných bodů informací o přípravku** (nový text **podtržený a tučně**, vymazaný text přeškrtnutý)

#### **Souhrn údajů o přípravku**

- Bod 4.4

Upozornění má být upraveno následovně:

"...

#### **Brugadův syndrom**

**Lithium může demaskovat nebo zhoršit Brugadův syndrom, dědičné onemocnění srdečního sodíkového kanálu s charakteristickými změnami na EKG (blokáda pravého Tawarova raménka a elevace úseku ST v pravostranných prekordiálních svodech), což může vést k srdeční zástavě nebo náhlé smrti. U pacientů s Brugadovým syndromem v osobní nebo rodinné anamnéze se lithium nedoporučuje. U pacientů se srdeční zástavou nebo náhlou smrtí v rodinné anamnéze je třeba postupovat s opatrností.**

..."

- Bod 4.8

Do třídy orgánových systémů „Srdeční poruchy“ má být přidán následující nežádoucí účinek s frekvencí **není známo**:

#### **Brugadův syndrom (demaskování/zhoršení)**

#### **Příbalová informace**

Bod 2. Čemu musíte věnovat pozornost, než začnete <přípravek> X <užívat> <používat>

Upozornění a opatření

Před <užitím> <použitím> <přípravku> X se poradte se se svým lékařem

"...

**Máte-li onemocnění zvané Brugadův syndrom (dědičné onemocnění, které postihuje srdce), nebo měl-li někdo z Vaší rodiny Brugadův syndrom, srdeční zástavu nebo zemřel náhlou smrtí.**

..."

Bod 4. Možné nežádoucí účinky

"...

Frekvence **není známo**:

- **Odmaskování a/nebo zhoršení Brugadova syndromu (dědičné onemocnění, které postihuje srdce)**

..."

Pokud je stávající znění přísnější, má být zachováno.

### Souhrn údajů o přípravku

- Bod 4.8

Do třídy orgánových systémů "Endokrinní poruchy" mají být doplněny následující nežádoucí účinky:

"...

*Endokrinní poruchy: ... **hyperkalcemie** <frekvence **velmi časté**>, **hyperparatyreóza, adenom příštítných tělísek, hyperplazie příštítných tělísek** <frekvence **není známo**>*

..."

### Příbalová informace

Bod 4. Možné nežádoucí účinky

"...

*Frekvence **velmi časté***

- **příliš mnoho vápníku v krvi.**

*Frekvence **není známo**:*

- **Hyperparatyreóza (kdy příštítná tělíska produkují příliš mnoho parathormonu, který zvyšuje hladinu vápníku v krvi),**
- **Zvětšení příštítných tělísek.**
- **Adenom (nezhoubný nádor) příštítných tělísek**

..."

### Souhrn údajů o přípravku

- Bod 4.5

Interakce má být upravena následovně:

"...

#### **Topiramát**

**U zdravých dobrovolníků bylo při současném podávání s topiramátem v dávce 200 mg/den pozorováno snížení (18 % u AUC) systémové expozice lithiu. U pacientů s bipolární poruchou nebyla farmakokinetika lithia při léčbě topiramátem v dávkách 200 mg/den ovlivněna; avšak při dávkách topiramátu až do 600 mg/den bylo pozorováno zvýšení systémové expozice (26 % u AUC). Při současném podávání s topiramátem byly hlášeny případy toxicity lithia. Při současném podávání s topiramátem je třeba hladiny lithia pečlivě monitorovat.**

..."

### Příbalová informace

Část 2. Čemu musíte věnovat pozornost, než začnete <přípravek> X <užívat> <používat>

Další léčivé přípravky a <přípravek > X

Informujte svého lékaře nebo lékárníka, pokud užíváte:

"...

**Topiramát (používaný k léčbě epilepsie nebo migrény)**

..."

#### **Souhrn údajů o přípravku**

- Bod 4.4

Upozornění má být změněno následovně:

"...

**U pacientů, kteří podstoupili bariatrickou operaci, může být nutná nižší udržovací dávka lithia. Dokud nedojde ke stabilizaci tělesné hmotnosti, je třeba pečlivě sledovat hladiny lithia kvůli riziku toxicity lithia.**

..."

#### **Příbalová informace**

Bod 2. Čemu musíte věnovat pozornost, než začnete <přípravek> X <užívat> <používat>

Poradte se se svým lékařem nebo lékárníkem, pokud:

"...

**plánujete nebo jste již podstoupil(a) bariatrickou operaci (chirurgická léčba obezity), protože může být nutná nižší dávka lithia. Lékař bude sledovat hladinu lithia v krvi a podle toho Vám dávku upraví.**

..."

#### **Souhrn údajů o přípravku**

- Bodl 4.8

Do třídy orgánových systémů "Poruchy kůže a podkožní tkáně" má být doplněn následující nežádoucí účinek s frekvencí **není známo:**

**Léková reakce s eozinofilií a systémovými příznaky (DRESS)**

#### **Příbalová informace**

Bod 4 – Možné nežádoucí účinky

**Frekvence „není známo“:**

**Rozsáhlá vyrážka, vysoká tělesná teplota, zvýšení jaterních enzymů, krevní abnormality (eozinofilie), zvětšené mízní uzliny a poškození dalších tělesných orgánů (léková reakce s eozinofilií a systémovými příznaky, která je také známa jako DRESS nebo syndrom lékové přecitlivělosti). Pokud se u Vás tyto příznaky objeví, přestaňte <přípravek> X užívat a okamžitě se obraťte na svého lékaře nebo vyhledejte lékařskou pomoc.**

### **Příloha III**

#### **Harmonogram pro implementaci závěrů**

## Harmonogram pro implementaci závěrů

Schválení závěrů skupinou CMDh:	na zasedání skupiny CMDh v dubnu 2024
Předání přeložených příloh těchto závěrů příslušným národním orgánům:	9. června 2024
Implementace závěrů členskými státy (předložení změny držitelem rozhodnutí o registraci):	8. srpna 2024