

Παράρτημα Ι

Επιστημονικά πορίσματα και λόγοι για την τροποποίηση των όρων άδειας(-ών) κυκλοφορίας

Επιστημονικά πορίσματα

Λαμβάνοντας υπόψη την έκθεση αξιολόγησης της Επιτροπής Φαρμακοεπαγρύπνησης-Αξιολόγησης Κινδύνου (PRAC) σχετικά με την (τις) Έκθεση(-εις) Περιοδικής Παρακολούθησης της Ασφάλειας (ΕΠΠΑ) για τη διλτιαζέμη, τα επιστημονικά πορίσματα είναι τα εξής:

- α) Λαμβάνοντας υπόψη τα διαθέσιμα δεδομένα για το **ομοιάζον με λύκο σύνδρομο** από τη βιβλιογραφία και από αυθόρμητες αναφορές, συμπεριλαμβανομένης, σε ορισμένες περιπτώσεις, της στενής χρονικής συσχέτισης καθώς και της θετικής παύσης πρόκλησης, η PRAC θεωρεί ότι η ύπαρξη αιτιολογικής σχέσης μεταξύ της διλτιαζέμης και του ομοιάζοντος με λύκο συνδρόμου είναι τουλάχιστον ευλόγως πιθανή. Η PRAC κατέληξε στο συμπέρασμα ότι οι πληροφορίες προϊόντος για τα προϊόντα που περιέχουν διλτιαζέμη θα πρέπει να τροποποιηθούν αναλόγως.
- β) Λαμβάνοντας υπόψη τα διαθέσιμα δεδομένα για τις φαρμακευτικές αλληλεπιδράσεις από τη βιβλιογραφία καθώς και έναν εύλογο μηχανισμό δράσης, η PRAC θεωρεί ότι η ύπαρξη αιτιολογικής σχέσης μεταξύ της διλτιαζέμης και της φαρμακευτικής αλληλεπίδρασης (**DDI**) με τη **λομιταπίδη** είναι τουλάχιστον ευλόγως πιθανή. Η PRAC κατέληξε στο συμπέρασμα ότι οι πληροφορίες προϊόντος για τα προϊόντα που περιέχουν διλτιαζέμη θα πρέπει να τροποποιηθούν αναλόγως.
- γ) Λαμβάνοντας υπόψη τα διαθέσιμα δεδομένα για τη **νεφρική ανεπάρκεια** που οφείλεται σε μειωμένη νεφρική αιμάτωση σε ασθενείς με μειωμένη λειτουργία της αριστερής κοιλίας, σοβαρή βραδυκαρδία ή σοβαρή υπόταση από τη βιβλιογραφία και από αυθόρμητες αναφορές καθώς και έναν εύλογο μηχανισμό δράσης, η PRAC θεωρεί ότι η ύπαρξη αιτιολογικής σχέσης μεταξύ της διλτιαζέμης και της νεφρικής ανεπάρκειας που οφείλεται σε μειωμένη νεφρική αιμάτωση σε ασθενείς με μειωμένη λειτουργία της αριστερής κοιλίας, σοβαρή βραδυκαρδία ή σοβαρή υπόταση είναι τουλάχιστον ευλόγως πιθανή. Η PRAC κατέληξε στο συμπέρασμα ότι οι πληροφορίες προϊόντος για τα προϊόντα που περιέχουν διλτιαζέμη θα πρέπει να τροποποιηθούν αναλόγως.
- δ) Λαμβάνοντας υπόψη τα διαθέσιμα δεδομένα για τον κίνδυνο **οξείας νεφρικής βλάβης** που οφείλεται σε υπόταση με **υπερδοσολογία** διλτιαζέμης από τη βιβλιογραφία και από αυθόρμητες αναφορές καθώς και έναν εύλογο μηχανισμό δράσης, η PRAC θεωρεί ότι η ύπαρξη αιτιολογικής σχέσης μεταξύ της υπερδοσολογίας διλτιαζέμης και του κινδύνου οξείας νεφρικής βλάβης που οφείλεται σε υπόταση είναι τουλάχιστον ευλόγως πιθανή. Η PRAC κατέληξε στο συμπέρασμα ότι οι πληροφορίες προϊόντος για τα προϊόντα που περιέχουν διλτιαζέμη θα πρέπει να τροποποιηθούν αναλόγως.

Η CMDh συμφωνεί με τα επιστημονικά πορίσματα της PRAC.

Λόγοι για την τροποποίηση των όρων άδειας(-ών) κυκλοφορίας

Με βάση τα επιστημονικά πορίσματα για τη διλτιαζέμη, η CMDh έκρινε ότι η σχέση οφέλους-κινδύνου του (των) φαρμακευτικού (-ών) προϊόντος (-ων) που περιέχει (-ουν) διλτιαζέμη παραμένει αμετάβλητη, υπό την επιφύλαξη των προτεινόμενων αλλαγών στις πληροφορίες του προϊόντος.

Η CMDh καταλήγει στο συμπέρασμα ότι η (οι) άδεια(-ες) κυκλοφορίας των προϊόντων που εμπίπτουν στο πλαίσιο εφαρμογής της παρούσας διαδικασίας αξιολόγησης ΕΠΠΑ πρέπει να τροποποιηθούν. Στον βαθμό που υπάρχουν άλλα φαρμακευτικά προϊόντα που περιέχουν διλτιαζέμη και διαθέτουν ήδη άδεια κυκλοφορίας στην ΕΕ ή υπόκεινται σε μελλοντικές διαδικασίες έκδοσης άδειας κυκλοφορίας στην ΕΕ, η CMDh συνιστά στα ενδιαφερόμενα κράτη μέλη και στους αιτούντες/κατόχους αδειών κυκλοφορίας να λάβουν σοβαρά υπόψη τους τη θέση αυτή της CMDh.

Παράρτημα ΙΙ

**Τροποποιήσεις στις πληροφορίες του (των) εθνικά εγκεκριμένου(-ων) φαρμακευτικού(-ών)
προϊόντος(-ων)**

Τροποποιήσεις που πρέπει να συμπεριληφθούν στις αντίστοιχες παραγράφους των πληροφοριών του προϊόντος (νέο κείμενο με υπογράμμιση και έντονη γραφή, διαγεγραμμένο κείμενο με διακριτή διαγραφή)

Περίληψη των Χαρακτηριστικών του Προϊόντος

- Παράγραφος 4.3

Πρέπει να προστεθεί μία αντένδειξη ως εξής:

Ταυτόχρονη χρήση με λομιταπίδη (βλ. παράγραφο 4.5).

- Παράγραφος 4.4

Θα πρέπει να προστεθούν προειδοποιήσεις ως ακολούθως:

Απαιτείται στενή παρακολούθηση σε ασθενείς με μειωμένη λειτουργία της αριστερής κοιλίας, βραδυκαρδία (κίνδυνος επιδείνωσης) με κολποκοιλιακό αποκλεισμό 1^{ου} βαθμού ή παρατεταμένο διάστημα PR που ανιχνεύεται στο ηλεκτροκαρδιογράφημα (κίνδυνος επιδείνωσης και, σπανίως, πλήρους αποκλεισμού).

Έχουν αναφερθεί περιπτώσεις οξείας νεφρικής ανεπάρκειας λόγω μειωμένης νεφρικής αιμάτωσης σε ασθενείς με υφιστάμενη καρδιακή νόσο, ιδίως μειωμένη λειτουργία της αριστερής κοιλίας, σοβαρή βραδυκαρδία ή σοβαρή υπόταση. Συνιστάται προσεκτική παρακολούθηση της νεφρικής λειτουργίας.

[...]

- Παράγραφος 4.5

Θα πρέπει να προστεθούν οι ακόλουθες αλληλεπιδράσεις:

Συνδυασμός που αντενδείκνυται για λόγους ασφάλειας

[...]

Ιβαμπραδίνη

Η ταυτόχρονη χρήση με ιβαμπραδίνη αντενδείκνυται λόγω της επιπρόσθετης επίδρασης μείωσης του καρδιακού ρυθμού από τη διλτιαζέμη στην ιβαμπραδίνη (βλ. παράγραφο 4.3)

Λομιταπίδη

Η διλτιαζέμη (ένας μέτριος αναστολέας του CYP3A4) μπορεί να αυξήσει τις συγκεντρώσεις της λομιταπίδης στο πλάσμα μέσω αναστολής του CYP3A4 οδηγώντας σε αυξημένο κίνδυνο εμφάνισης υψηλών επιπέδων ηπατικών ενζύμων (βλ. παράγραφο 4.3).

[...]

- Παράγραφος 4.8

Στην κατηγορία οργανικού συστήματος (SOC) «Διαταραχές του δέρματος και του υποδόριου ιστού» θα πρέπει να προστεθεί η ακόλουθη ανεπιθύμητη ενέργεια με συχνότητα «Μη γνωστές»:

Ομοιάζον με λύκο σύνδρομο

- Παράγραφος 4.9

Τα σημεία και συμπτώματα της υπερδοσολογίας θα πρέπει να τροποποιηθούν ως εξής:

Οι κλινικές επιδράσεις της οξείας υπερδοσολογίας μπορεί να περιλαμβάνουν έντονη υπόταση που οδηγεί σε κατάρρευση **και οξεία νεφρική βλάβη**, φλεβοκομβική βραδυκαρδία με ή χωρίς ισορρυθμικό διαχωρισμό, φλεβοκομβική ανακοπή, διαταραχές της κολποκοιλιακής αγωγιμότητας και καρδιακή ανακοπή.

Φύλλο Οδηγιών Χρήσης

- Παράγραφος 2

Μην πάρετε αυτό το φάρμακο εάν:

Παίρνετε ήδη ένα φάρμακο που περιέχει λομιταπίδη, το οποίο χρησιμοποιείται για τη θεραπεία των υψηλών επιπέδων χοληστερόλης (βλ. παράγραφο: «Άλλα φάρμακα και Tildiem»).

Άλλα φάρμακα και Tildiem

Ειδικότερα, μην πάρετε αυτό το φάρμακο και ενημερώστε τον γιατρό σας εάν παίρνετε:

Φάρμακα που περιέχουν λομιταπίδη, τα οποία χρησιμοποιούνται για τη θεραπεία των υψηλών επιπέδων χοληστερόλης. Η διλτιαζέμη μπορεί να αυξήσει τη συγκέντρωση της λομιταπίδης, πράγμα που μπορεί να οδηγήσει σε αύξηση της πιθανότητας εμφάνισης και της βαρύτητας των ανεπιθύμητων ενεργειών που σχετίζονται με το ήπαρ.

Προειδοποιήσεις και προφυλάξεις

Απευθυνθείτε στον γιατρό ή τον φαρμακοποιό σας πριν πάρετε το Tildiem

Εάν έχετε ιστορικό καρδιακής ανεπάρκειας, νεοεμφανισθείσας δύσπνοιας, ελαττωμένης συχνότητας καρδιακών παλμών ή χαμηλής αρτηριακής πίεσης. Καθώς έχουν αναφερθεί περιπτώσεις νεφρικής βλάβης σε ασθενείς με τέτοιες καταστάσεις, ο γιατρός σας μπορεί να χρειαστεί να παρακολουθεί τη νεφρική λειτουργία σας.

- Παράγραφος 3

Εάν πάρετε μεγαλύτερη δόση Tildiem από την κανονική

Εάν πάρετε περισσότερα δισκία από το κανονικό, ενημερώστε τον γιατρό σας ή πηγαίνετε αμέσως στο τμήμα επείγοντων περιστατικών ενός νοσοκομείου. Πάρτε μαζί σας τη συσκευασία του φαρμάκου. Αυτό θα επιτρέψει στον γιατρό να γνωρίζει τι έχετε πάρει. Ενδέχεται να εμφανιστούν οι ακόλουθες επιδράσεις: αίσθημα ζάλης ή αδυναμίας, θαμνή όραση, πόνος στο στήθος, δύσπνοια, λιποθυμία, ασυνήθιστα ταχύς ή αργός καρδιακός ρυθμός, μπερδεμένη ομιλία, σύγχυση, **μείωση της νεφρικής λειτουργίας**, κώμα και αιφνίδιος θάνατος.

- Παράγραφος 4

Πιθανές ανεπιθύμητες ενέργειες

Μη γνωστές: η συχνότητα δεν μπορεί να εκτιμηθεί με βάση τα διαθέσιμα δεδομένα

Μια κατάσταση κατά την οποία το αμυντικό σύστημα του οργανισμού επιτίθεται στους φυσιολογικούς ιστούς προκαλώντας συμπτώματα όπως διογκωμένες αρθρώσεις, κόπωση και εξανθήματα (ονομάζεται «σύνδρομο μοιάζον με λύκο»).

Παράρτημα ΙΙΙ

Χρονοδιάγραμμα εφαρμογής της παρούσας γνώμης

Χρονοδιάγραμμα εφαρμογής της παρούσας γνώμης

Έγκριση της γνώμης της CMDh:	Συνεδρίαση της CMDh τον Ιανουάριο του 2023
Διαβίβαση των μεταφράσεων των παραρτημάτων της γνώμης της CMDh στις Εθνικές Αρχές:	12 Μαρτίου 2023
Εφαρμογή της γνώμης από τα Κράτη-Μέλη (υποβολή της τροποποίησης από τον Κάτοχο της Άδειας Κυκλοφορίας):	11 Μαΐου 2023