

Приложение I

Научни заключения и основания за промяна на условията на разрешението(ята) за употреба

Научни заключения

Предвид оценъчния доклад на PRAC относно ПАДБ за дилтиазем, научните заключения са, както следва:

- а) Предвид наличните данни за **лупус-подобен синдром** от литературата и спонтанни съобщения, включително в някои случаи с тясна времева връзка и отзвучаване на симптомите след спиране на приема, PRAC счита, че причинно-следствена връзка между дилтиазем и лупус-подобен синдром най-малкото е възможно да съществува. PRAC заключава, че продуктовата информация на продукти, съдържащи дилтиазем, трябва да бъде съответно изменена.
- б) Предвид наличните данни за взаимодействия от типа „лекарство-лекарство“ от литературата и с оглед на правдоподобния механизъм на действие, PRAC счита, че причинно-следствена връзка между дилтиазем и взаимодействие от типа „**лекарство-лекарство**“ с ломитапид най-малкото е възможно да съществува. PRAC заключава, че продуктовата информация на продукти, съдържащи дилтиазем, трябва да бъде съответно изменена.
- в) Предвид наличните данни за **бъбречна недостатъчност**, вследствие на намалена бъбречна перфузия при пациенти с намалена левокамерна функция, тежка брадикардия или тежка хипотония, от литературата и спонтанни съобщения и с оглед на правдоподобния механизъм на действие, PRAC счита, че причинно-следствена връзка между дилтиазем и бъбречна недостатъчност, вследствие на намалена бъбречна перфузия при пациенти с намалена левокамерна функция, тежка брадикардия или тежка хипотония, най-малкото е възможно да съществува. PRAC заключава, че продуктовата информация на продукти, съдържащи дилтиазем, трябва да бъде съответно изменена.
- г) Предвид наличните данни за риск от **остро бъбречно увреждане**, вследствие на хипотония при **предозиране** с дилтиазем, от литературата и спонтанни съобщения и с оглед на правдоподобния механизъм на действие, PRAC счита, че причинно-следствена връзка между предозиране с дилтиазем и риск от остро бъбречно увреждане вследствие на хипотония най-малкото е възможно да съществува. PRAC заключава, че продуктовата информация на продукти, съдържащи дилтиазем, трябва да бъде съответно изменена.

CMDh се съгласява с научните заключения на PRAC.

Основания за промяната на условията на разрешението(ята) за употреба

Въз основа на научните заключения за дилтиазем CMDh счита, че съотношението полза/риск за лекарствения(ите) продукт(и), съдържащ(и) дилтиазем е непроменено с предложените промени в продуктовата информация.

CMDh достигна до становище, че разрешението(ята) за употреба на продуктите, попадащи в обхвата на настоящата единна оценка на ПАДБ, трябва да бъде(ат) изменено(и). В случаите, при които други лекарствени продукти, съдържащи дилтиазем, понастоящем са разрешени за употреба в ЕС или са предмет на бъдещи процедури по разрешаване за употреба в ЕС, CMDh препоръчва засегнатите държави членки и заявителите/притежателите на разрешенията за употреба да вземат предвид това становище на CMDh.

Приложение II

Изменения в продуктова информация на лекарствен(и) продукт(и), разрешен(и) по национални процедури

Изменения, които трябва да бъдат включени в съответните точки на продуктовата информация (новият текст е **подчертан и удебелен**, изтритият текст е задраскан)

Кратка характеристика на продукта

- Точка 4.3

Противопоказание трябва да се добави както следва:

Едновременна употреба с ломитапид (вж. точка 4.5).

- Точка 4.4

Специални предупреждения трябва да се добавят както следва:

Необходимо е внимателно наблюдение при пациенти с намалена функция на лявата камера, брадикардия (риск от екзацербация) или с AV блок 1-ва степен или удължен PR интервал, открит на електрокардиограмата (риск от екзацербация и рядко от пълен блок).

Съобщени са случаи на остра бъбречна недостатъчност вследствие на намалена бъбречна перфузия при пациенти със съществуващо сърдечно заболяване, особено намалена левокамерна функция, тежка брадикардия или тежка хипотония. Препоръчва се внимателно проследяване на бъбречната функция.

[...]

- Точка 4.5

Взаимодействия трябва да бъдат добавени както следва:

Противопоказана комбинация поради съображения за безопасност

[...]

Ивабрадин

Съпътстваща употреба с ивабрадин е противопоказана поради допълнителния понижаващ сърдечната честота ефект на дилтиазем спрямо ивабрадин (вж. точка 4.3)

Ломитапид

Дилтиазем (умерен СYP3A4 инхибитор) може да повиши плазмените концентрации на ломитапид чрез инхибиране на СYP3A4, което води до повишен риск от покачване на чернодробните ензими (вж. точка 4.3).

[...]

- Точка 4.8

Следната нежелана реакция трябва да се добави в СОК „Нарушения на кожата и подкожната тъкан“ в категория “с неизвестна честота”:

Лупус-подобен синдром

- Точка 4.9

Признаците и симптомите на предозирание трябва да бъдат изменени както следва:

Клиничните ефекти от остро предозирание могат да включват изразена хипотония, водеща до колапс **и остро бъбречно увреждане**, синусова брадикардия със или без изоритмична

дисоциация, синусов арест, нарушения на атриовентрикуларната проводимост и сърдечен арест.

Листовка

- Точка 2

Не приемайте това лекарство ако:

вече приемате лекарство, съдържащо ломитапид, използвано за лечение на високи нива на холестерол (вижте точка: „Други лекарства и <име на продукта>“).

Други лекарства и <име на продукта>

По-специално, не приемайте това лекарство и кажете на Вашия лекар, ако приемате:

Лекарства, съдържащи ломитапид, използвани за лечение на високи нива на холестерол. Дилтиазем може да повиши концентрацията на ломитапид, което може да доведе до увеличаване на вероятността за поява и тежестта на нежеланите реакции, свързани с черния дроб.

Предупреждения и предпазни мерки

Говорете с Вашия лекар или фармацевт, преди да приемете <име на продукта>

Ако имате анамнеза за сърдечна недостатъчност, новопоявил се задух, забавен пулс или ниско кръвно налягане. Тъй като при пациенти с такива състояния има съобщения за случаи на бъбречно увреждане може да се наложи Вашият лекар да проследява бъбречната Ви функция.

- Точка 3

Ако сте приели повече <име на продукта> отколкото трябва

Ако сте приели повече таблетки, отколкото трябва, кажете на лекаря или незабавно отидете в спешното отделение на болницата. Вземете опаковката на лекарството със себе си. Това е така, за да знае лекарят какво сте приели. Могат да се появят следните ефекти: чувство на замаяност или слабост, замъглено зрение, болка в гърдите, недостиг на въздух, припадък, необичайно ускорен или бавен сърдечен ритъм, неясна реч, объркване, **намалена бъбречна функция**, кома и внезапна смърт.

- Точка 4

Възможни нежелани реакции

С неизвестна честота: от наличните данни не може да бъде направена оценка

Заболяване, при което защитната система на организма атакува нормалната тъкан, причинявайки симптоми като подути стави, умора и обриви (наречено „лупус-подобен синдром“).

Приложение III

График за изпълнение на настоящото становище

График за изпълнение на настоящото становище

Приемане на становището на CMDh:	януари 2023 г., на заседание на CMDh
Предаване на преводите на приложенията към становището на националните компетентни органи:	12 март 2023 г.
Изпълнение на становището от държавите членки (подаване на заявление за промяна от притежателя на разрешението за употреба):	11 май 2023 г.