

Anhang I

Wissenschaftliche Schlussfolgerungen und Gründe für die Änderung der Bedingungen der Genehmigung(en) für das Inverkehrbringen

Wissenschaftliche Schlussfolgerungen

Unter Berücksichtigung des PRAC-Beurteilungsberichts zum PSUR/zu den PSURs für Diltiazem wurden folgende wissenschaftlichen Schlussfolgerungen gezogen:

- a) Auf der Grundlage der verfügbaren Daten zum **Lupus-ähnlichen Syndrom** aus der Literatur und Spontanmeldungen, einschließlich in manchen Fällen eines engen zeitlichen Zusammenhangs und einer positiven Dechallenge, ist der PRAC der Ansicht, dass ein Kausalzusammenhang zwischen Diltiazem und Lupus-ähnlichem Syndrom zumindest eine plausible Möglichkeit darstellt. Der PRAC kam zu dem Schluss, dass die Produktinformation von Diltiazem-haltigen Arzneimitteln entsprechend geändert werden sollen.
- b) Auf der Grundlage der verfügbaren Daten zur Arzneimittelwechselwirkung aus der Literatur und auf der Grundlage eines plausiblen Wirkmechanismus ist der PRAC der Ansicht, dass ein Kausalzusammenhang zwischen Diltiazem und der **Arzneimittelwechselwirkung (WW) mit Lomitapid** zumindest eine plausible Möglichkeit darstellt. Der PRAC kam zu dem Schluss, dass die Produktinformation von Diltiazem-haltigen Arzneimitteln entsprechend geändert werden sollen.
- c) Auf der Grundlage der verfügbaren Daten zu **Nierenversagen** infolge einer verminderten Nierenperfusion bei Patienten mit reduzierter linksventrikulärer Funktion, schwerer Bradykardie oder schwerer Hypotonie aus der Literatur und Spontanmeldungen und auf der Grundlage eines plausiblen Wirkmechanismus ist der PRAC der Ansicht, dass ein Kausalzusammenhang zwischen Diltiazem und Nierenversagen infolge einer verminderten Nierenperfusion bei Patienten mit reduzierter linksventrikulärer Funktion, schwerer Bradykardie oder schwerer Hypotonie zumindest eine plausible Möglichkeit darstellt. Der PRAC kam zu dem Schluss, dass die Produktinformation von Diltiazem-haltigen Arzneimitteln entsprechend geändert werden sollen.
- d) Auf der Grundlage der verfügbaren Daten zum Risiko einer **akuten Nierenschädigung** infolge einer Hypotonie im Rahmen einer Diltiazem-**Überdosierung** aus der Literatur und Spontanmeldungen und auf der Grundlage eines plausiblen Wirkmechanismus ist der PRAC der Ansicht, dass ein Kausalzusammenhang zwischen einer Diltiazem-Überdosierung und dem Risiko einer akuten Nierenschädigung infolge einer Hypotonie zumindest eine plausible Möglichkeit darstellt. Der PRAC kam zu dem Schluss, dass die Produktinformation von Diltiazem-haltigen Arzneimitteln entsprechend geändert werden sollen.

Die CMDh stimmt den wissenschaftlichen Schlussfolgerungen des PRAC zu.

Gründe für die Änderung der Bedingungen der Genehmigung(en) für das Inverkehrbringen

Die CMDh ist auf der Grundlage der wissenschaftlichen Schlussfolgerungen für Diltiazem der Auffassung, dass das Nutzen-Risiko-Verhältnis des Arzneimittels/der Arzneimittel, das/die Diltiazem enthält/enthalten, vorbehaltlich der vorgeschlagenen Änderungen der Produktinformationen, unverändert ist.

Die CMDh nimmt die Position ein, dass die Genehmigung(en) für das Inverkehrbringen der Arzneimittel, die Gegenstand dieses PSUR-Bewertungsverfahrens (PSUSA) sind, geändert werden soll(en). Sofern weitere Arzneimittel, die Diltiazem enthalten, derzeit in der EU zugelassen sind oder künftigen Zulassungsverfahren in der EU unterliegen, empfiehlt die CMDh diese Genehmigungen für das Inverkehrbringen entsprechend zu ändern.

Anhang II

Änderungen der Produktinformation des/der national zugelassenen Arzneimittel(s)

In die entsprechenden Abschnitte der Produktinformation aufzunehmende Änderungen (neuer Text **ist unterstrichen und fett**, gelöschter Text ist ~~durchgestrichen~~)

Zusammenfassung der Merkmale des Arzneimittels

- Abschnitt 4.3

Eine Kontraindikation soll wie folgt hinzugefügt werden:

Gleichzeitige Anwendung mit Lomitapid (siehe Abschnitt 4.5).

- Abschnitt 4.4

Warnhinweise sollen wie folgt hinzugefügt werden:

Eine engmaschige Überwachung ist erforderlich bei Patienten mit reduzierter linksventrikulärer Funktion, Bradykardie (Risiko einer Exazerbation) oder mit AV-Block 1. Grades oder verlängertem PR-Intervall im Elektrokardiogramm (Risiko einer Exazerbation und selten eines vollständigen Blocks).

Fälle von akutem Nierenversagen infolge einer verminderten Nierenperfusion wurden bei Patienten mit bestehender Herzerkrankung, insbesondere mit verminderter linksventrikulärer Funktion, schwerer Bradykardie oder schwerer Hypotonie, berichtet. Eine sorgfältige Überwachung der Nierenfunktion wird empfohlen.

[...]

- Abschnitt 4.5

Wechselwirkungen sollen wie folgt hinzugefügt werden:

Gleichzeitige Anwendung aus Sicherheitsgründen kontraindiziert

[...]

Ivabradin

Die gleichzeitige Anwendung mit Ivabradin ist wegen der zusätzlichen herzfrequenzsenkenden Wirkung von Diltiazem auf Ivabradin kontraindiziert (siehe Abschnitt 4.3).

Lomitapid

Diltiazem (ein moderater CYP3A4-Inhibitor) kann die Plasmakonzentrationen von Lomitapid durch CYP3A4-Hemmung erhöhen, was zu einem erhöhten Risiko für einen Anstieg der Leberenzyme führt (siehe Abschnitt 4.3).

[...]

- Abschnitt 4.8

Die folgende Nebenwirkung soll unter der Systemorganklasse „Erkrankungen der Haut und des Unterhautgewebes“ mit der Häufigkeit „Nicht bekannt“ hinzugefügt werden:

Lupus-ähnliches Syndrom

- Abschnitt 4.9

Die Anzeichen und Symptome einer Überdosierung sollen wie folgt geändert werden:

Die klinischen Wirkungen einer akuten Überdosierung können schwere Hypotonie, die zum Kollaps **und zu einer akuten Nierenschädigung** führt, Sinusbradykardie mit oder ohne isorhythmische Dissoziation, Sinusknotenstillstand, Störung der atrioventrikulären Überleitung und Herzstillstand beinhalten.

Packungsbeilage

- Abschnitt 2

<Arzneimittelname> darf nicht eingenommen werden,

wenn Sie bereits ein Arzneimittel einnehmen, das Lomitapid enthält, welches zur Behandlung eines hohen Cholesterinspiegels angewendet wird (siehe Abschnitt „Einnahme von <Arzneimittelname> zusammen mit anderen Arzneimitteln“).

Einnahme von <Arzneimittelname> zusammen mit anderen Arzneimitteln

Insbesondere nehmen Sie dieses Arzneimittel nicht ein und informieren Sie Ihren Arzt, wenn Sie eines der folgenden Arzneimittel anwenden:

Arzneimittel, die Lomitapid enthalten, welches zur Behandlung eines hohen Cholesterinspiegels angewendet wird. Diltiazem kann die Konzentration von Lomitapid erhöhen, was zu einem Anstieg der Wahrscheinlichkeit und der Schwere von Nebenwirkungen an der Leber führen kann.

Warnhinweise und Vorsichtsmaßnahmen

Bitte sprechen Sie mit Ihrem Arzt oder Apotheker, bevor Sie <Arzneimittelname> einnehmen,

wenn bei Ihnen schon einmal eine Herzschwäche, neue Kurzatmigkeit, langsamer Herzschlag oder ein niedriger Blutdruck aufgetreten ist. Da bei Patienten mit solchen Erkrankungen Fälle von Nierenschädigung berichtet wurden, muss Ihr Arzt möglicherweise Ihre Nierenfunktion überwachen.

- Abschnitt 3

Wenn Sie eine größere Menge von <Arzneimittelname> eingenommen haben, als Sie sollten

Wenn Sie mehr Tabletten eingenommen haben, als Sie sollten, informieren Sie einen Arzt oder suchen Sie umgehend die Notaufnahme eines Krankenhauses auf. Nehmen Sie die Arzneimittelpackung mit. Dadurch weiß der Arzt, was Sie eingenommen haben. Folgende Nebenwirkungen können auftreten: Schwindelgefühl oder Schwächegefühl, verschwommenes Sehen, Schmerzen im Brustkorb, Kurzatmigkeit, Ohnmacht, ungewöhnlich schneller oder langsamer Herzschlag, undeutliche Sprache, Verwirrtheit, **verminderte Nierenfunktion**, Koma und plötzlicher Tod.

- Abschnitt 4

Welche Nebenwirkungen sind möglich?

Nicht bekannt: Häufigkeit auf Grundlage der verfügbaren Daten nicht abschätzbar

Eine Erkrankung, bei der das Abwehrsystem des Körpers normales Gewebe angreift und zu Symptomen wie geschwollenen Gelenken, Müdigkeit und Hautausschlägen führt (sogenanntes Lupus-ähnliches Syndrom).

Anhang III

Zeitplan für die Umsetzung dieser Stellungnahme

Zeitplan für die Umsetzung dieser Stellungnahme

Annahme der Stellungnahme der CMDh:	Sitzung der CMDh im Januar 2023
Übermittlung der Übersetzungen der Anhänge der Stellungnahme an die zuständigen nationalen Behörden:	12. März 2023
Umsetzung der Stellungnahme durch die Mitgliedstaaten (Einreichung der Änderung durch den Inhaber der Genehmigung für das Inverkehrbringen):	11. Mai 2023