

## **Anexo I**

**Conclusiones científicas y motivos para la modificación de las condiciones de la(s)  
autorización(es) de comercialización**

## Conclusiones científicas

Teniendo en cuenta lo dispuesto en el Informe de Evaluación del Comité para la Evaluación de Riesgos en Farmacovigilancia (PRAC) sobre los informes periódicos de seguridad (IPS) para diltiazem, las conclusiones científicas son las siguientes:

- a) En vista de los datos disponibles en la literatura sobre **síndrome tipo lupus** y las notificaciones espontáneas, incluyendo en algunos casos una relación temporal estrecha y una reexposición positiva, el PRAC considera que una relación causal entre diltiazem y síndrome tipo lupus es al menos una posibilidad razonable. El PRAC concluyó que la información de los productos que contienen diltiazem debe modificarse en consecuencia.
- b) En vista de los datos disponibles sobre la interacción fármaco-fármaco en la literatura, y en vista de un mecanismo de acción plausible, el PRAC considera que una relación causal entre diltiazem y la interacción fármaco-fármaco (**IFF**) **con lomitapida es al menos una posibilidad razonable**. El PRAC concluyó que la información de los productos que contienen diltiazem debía modificarse en consecuencia.
- c) En vista de los datos disponibles sobre **insuficiencia renal** secundaria a la disminución de la perfusión renal en pacientes con función ventricular izquierda reducida, bradicardia grave o hipotensión grave en la literatura e informes espontáneos, y en vista de un mecanismo de acción plausible, el PRAC considera que una relación causal entre diltiazem y la insuficiencia renal secundaria a disminución de la perfusión renal en pacientes con función ventricular izquierda reducida, bradicardia grave o hipotensión grave es al menos una posibilidad razonable. El PRAC concluyó que la información de los productos que contienen diltiazem debía modificarse en consecuencia.
- d) En vista de los datos disponibles sobre el riesgo de **lesión renal aguda** secundaria a la hipotensión con **sobredosis** de diltiazem en la literatura, notificaciones espontáneas y en vista de un mecanismo de acción plausible, el PRAC considera que una relación causal entre la sobredosis de diltiazem y el riesgo de lesión renal aguda secundaria a hipotensión es al menos una posibilidad razonable. El PRAC concluyó que la información de los productos que contienen diltiazem debía modificarse en consecuencia.

El CMDh está de acuerdo con las conclusiones científicas del PRAC.

## Motivos para la modificación de las condiciones de la(s) autorización(es) de comercialización

De acuerdo con las conclusiones científicas para diltiazem, el CMDh considera que el balance beneficio-riesgo del medicamento o medicamentos que contiene(n) diltiazem no se modifica sujeto a los cambios propuestos en la información del producto.

El CMDh concluye que se debe(n) modificar la(s) autorización(es) de comercialización de los medicamentos en el ámbito de la evaluación única de este IPS. Por lo que se refiere a otros medicamentos que contienen diltiazem y que están actualmente autorizados en la UE o vayan a ser objeto de futuros procedimientos de autorización en la UE, el CMDh recomienda que los Estados miembros interesados concernidos, así como el solicitante/titular de la autorización de comercialización, tengan en cuenta las consideraciones del CMDh.

## **Anexo II**

**Modificaciones de la información del producto para el los medicamento(s) autorizado(s)  
por procedimiento nacional**

**Modificaciones que se deben incluir en las secciones relevantes de la Información del producto** (texto nuevo subrayado y en negrita, texto eliminado ~~tachado atravesado con barra~~)

#### **Ficha Técnica o Resumen de las Características del Producto**

- Sección 4.3

Se debe añadir una contraindicación de la siguiente manera:

#### **Uso concomitante con lomitapida (ver sección 4.5).**

- Sección 4.4

Se deben añadir las advertencias de la siguiente manera:

Es necesaria una estrecha observación en pacientes con función ventricular izquierda reducida, bradicardia (riesgo de exacerbación) o con bloqueo AV de 1er grado o intervalo PR prolongado detectado en el electrocardiograma (riesgo de exacerbación y, raramente, de bloqueo completo).

**Se han notificado casos de insuficiencia renal aguda secundaria a la disminución de la perfusión renal en pacientes con enfermedad cardíaca existente, especialmente con función ventricular izquierda reducida, bradicardia grave o hipotensión grave. Se recomienda una monitorización cuidadosa de la función renal.**

[...]

- Sección 4.5

Se deben añadir las interacciones de la siguiente manera:

Combinación contraindicada por razones de seguridad:

[...]

Ivabradina

El uso concomitante con ivabradina está contraindicado debido al efecto adicional de disminución de la frecuencia cardíaca de diltiazem a ivabradina (ver sección 4.3).

#### **Lomitapida**

**Diltiazem (un inhibidor moderado del CYP3A4) puede aumentar las concentraciones plasmáticas de lomitapida a través de la inhibición del CYP3A4, lo que lleva a un riesgo mayor de aumento de las enzimas hepáticas (ver sección 4.3).**

[...]

- Sección 4.8

La siguiente reacción adversa debe agregarse al SOC Trastornos de la piel y del tejido subcutáneo con una frecuencia desconocida:

### **Síndrome tipo lupus**

- Sección 4.9

Los signos y síntomas de sobredosis deben solucionarse de la siguiente manera:

Los efectos clínicos de la sobredosis aguda pueden implicar hipotensión pronunciada llevando al colapso y **lesión renal aguda**, bradicardia sinusal con o sin disociación isorrítmica, paro sinusal, alteraciones de la conducción auriculoventricular y paro cardíaco.

### **Prospecto**

- Sección 2

No tome este medicamento si:

**Ya está tomando un medicamento que contiene lomitapida utilizado para el tratamiento de niveles altos de colesterol (ver sección: "Toma de <X> con otros medicamentos").**

Toma de <X> con otros medicamentos

En particular, no tome este medicamento e informe a su médico si está tomando:

**Medicamentos que contienen lomitapida utilizados para el tratamiento de los niveles altos de colesterol. Diltiazem puede aumentar la concentración de lomitapida que puede conducir a un aumento en la probabilidad y la gravedad de los efectos secundarios relacionados con el hígado.**

Advertencias y precauciones

Consulte a su médico o farmacéutico antes de empezar a tomar <X>

**Si tiene antecedentes de insuficiencia cardíaca, dificultad nueva para respirar, latidos cardíacos lentos o presión arterial baja. Se han notificado casos de lesión renal en pacientes con estas afecciones, es posible que su médico necesite controlar su función renal.**

- Sección 3

Si toma más <X> del que debe

Si toma más comprimidos de los que debe, informe a su médico o acuda inmediatamente al servicio de urgencias de un hospital. Lleve consigo el envase del medicamento. Esto es para que el médico sepa lo que ha tomado. Los siguientes efectos pueden ocurrir: sensación de mareo o

debilidad, visión borrosa, dolor en el pecho, dificultad para respirar, desmayos, latidos cardíacos inusualmente rápidos o lentos, dificultad para hablar, confusión, **disminución de la función renal**, coma y muerte súbita.

- Sección 4

Posibles efectos adversos

Frecuencia no conocida: no puede estimarse a partir de los datos disponibles

**Estado en el que el sistema de defensa del organismo ataca el tejido normal provocando síntomas como articulaciones inflamadas, cansancio y erupciones cutáneas (llamado "síndrome tipo lupus").**

**Anexo III**

**Calendario para la implementación de este dictamen**

### Calendario para la implementación de este dictamen

|   |                                |
|---|--------------------------------|
| Adopción del dictamen del CMDh:   | Reunión del CMDh de Enero 2023 |
| Envío a las Autoridades Nacionales Competentes de las traducciones de los anexos del dictamen:  | 12 Marzo 2023                  |
| Implementación del dictamen por los Estados Miembros (presentación de la variación por parte del Titular de la Autorización de Comercialización): | 11 Mayo 2023                   |