

Viðauki I

Vísindalegar niðurstöður og ástæður fyrir breytingu á skilmálum markaðsleyfanna

Vísindalegar niðurstöður

Að teknu tilliti til matsskýrslu PRAC um PSUR fyrir diltiazem eru vísindalegu niðurstöðurnar svohljóðandi:

- a) Í ljósi fyrirbyggjandi upplýsinga um **heilkenni sem líkist rauðum úlfum** úr birtum gögnum og aukaverkanatilkyningum, þ.m.t. þar sem í sumum tilfellum var um að ræða náið tímaháð samband og einkenni sem gengu til baka þegar notkun lyfsins var hætt, telur PRAC að orsakasamband milli diltiazems og heilkennis sem líkist rauðum úlfum sé a.m.k. raunhæfur möguleiki. PRAC komst að þeirri niðurstöðu að breyta eigi lyfjaupplýsingum lyfja sem innihalda diltiazem í samræmi við þetta.
- b) Í ljósi fyrirbyggjandi upplýsinga um lyfjamilliverkunina úr birtum gögnum og í ljósi líklegs verkunarmáta, telur PRAC að orsakasamband milli diltiazems og lyfjamilliverkunar **við lomitapíð** sé a.m.k. raunhæfur möguleiki. PRAC komst að þeirri niðurstöðu að breyta eigi lyfjaupplýsingum lyfja sem innihalda diltiazem í samræmi við þetta.
- c) Í ljósi fyrirbyggjandi upplýsinga um **nýrnabilun** vegna minna gegnflæðis um nýru hjá sjúklingum með skerta starfsemi í vinstri slegli, verulegan hægs látt eða verulegan lágþrýsting úr birtum gögnum, aukaverkanatilkyningum og í ljósi líklegs verkunarmáta, telur PRAC að orsakasamband milli diltiazems og nýrnabilunar vegna minna gegnflæðis um nýru hjá sjúklingum með skerta starfsemi í vinstri slegli, verulegan hægs látt eða verulegan lágþrýsting sé a.m.k. raunhæfur möguleiki. PRAC komst að þeirri niðurstöðu að breyta eigi lyfjaupplýsingum lyfja sem innihalda diltiazem í samræmi við þetta.
- d) Í ljósi fyrirbyggjandi upplýsinga um hættu á **bráðum nýrnaskaða** vegna lágþrýstings þegar um er að ræða **ofskömmun** diltiazems, úr birtum gögnum, aukaverkanatilkyningum og í ljósi líklegs verkunarmáta, telur PRAC að orsakasamband milli ofskömmunar diltiazems og hættu á bráðum nýrnaskaða vegna lágþrýstings sé a.m.k. raunhæfur möguleiki. PRAC komst að þeirri niðurstöðu að breyta eigi lyfjaupplýsingum lyfja sem innihalda diltiazem í samræmi við þetta.

CMDh er sammála vísindalegum niðurstöðum PRAC.

Ástæður fyrir breytingum á skilmálum markaðsleyfisins/markaðsleyfanna

Á grundvelli vísindalegra niðurstaðna fyrir diltiazem telur CMDh að jafnvægið á milli ávinnings og áhættu af lyfinu/lyfjunum, sem innihalda diltiazem, sé óbreytt að því gefnu að áformaðar breytingar á lyfjaupplýsingunum séu gerðar.

CMDh kemst að þeirri niðurstöðu að breyta skuli markaðsleyfum lyfja sem tilgreind eru í þessu sameiginlega PSUR mati. CMDh mælir einnig með því að viðkomandi aðildarríki og umsækjandi/markaðsleyfishafar annarra lyfja, sem innihalda diltiazem og eru með markaðsleyfi innan Evrópusambandsins eða fá markaðsleyfi innan Evrópusambandsins í framtíðinni, taki tillit til þessarar niðurstöðu CMDh.

Viðauki II

Breytingar á lyfjaupplýsingum lyfja með landsmarkaðsleyfi

Breytingar sem gera á í viðeigandi köflum í lyfjaupplýsingunum (nýr texti er **undirstrikaður og feitletraður**, texti sem á að eyða er **gegnumstrikaður**)

Samantekt á eiginleikum lyfs

- Kafli 4.3

Bæta skal við eftirfarandi frábendingu:

Samhliðanotkun lomitapíðs (sjá kafla 4.5).

- Kafli 4.4

Bæta skal við eftirfarandi varnaðarorðum:

Nauðsynlegt er að hafa náíð eftirlit með sjúklingum með skerta starfsemi vinstri slegils, hægslátt (hætta á versnun) eða gáttasleglarof af fyrstu gráðu eða lengingu á PR bili sem kemur fram á hjartalínuriti (hætta á versnun og í mjög sjaldgæfum tilvikum algeru rofi).

Tilkynnt hefur verið um bráða nýrnabilun vegna minna gegnflæðis um nýru hjá sjúklingum með hjartasjúkdóm, einkum þeim sem eru með skerta starfsemi vinstri slegils, verulegan hægslátt eða verulegan lágþrýsting. Ráðlagt er að fylgjast náíð með nýrnastarfsemi.

[...]

- Kafli 4.5

Bæta skal við eftirfarandi milliverkunum:

Frábending fyrir samsetningu af öryggisástæðum

[...]

Ivabradin

Samhliðanotkun með ivabradini er frábending þar sem diltiazem eykur hjartsláttarhægjandi áhrif ivabradins (sjá kafla 4.3)

Lomitapíð

Diltiazem (meðalöflugur CYP3A4 hemill) getur aukið plasmabéttni lomitapíðs með CYP3A4 hömlun sem veldur aukinni hættu á hækkuðum gildum lifrarensíma (sjá kafla 4.3).

[...]

- Kafli 4.8

Eftirfarandi aukaverkun á að bæta við undir líffæraflokknum Húð og undirhúð með tíðnina „tíðni ekki þekkt“:

Heilkenni sem líkist rauðum úlfum

- Kafli 4.9

Breyta á teiknum og einkennum ofskömmtnar á eftirfarandi hátt:

Klínísk áhrif bráðrar ofskömmtnar geta verið verulegur lágþrýstingur sem getur leitt til losts **og bráðs nýrnaskaða**, sínushægsláttar með eða án gáttasleglarofs (isorhythmic dissociation), sínusstöðvunar, truflunar á gáttasleglaleiðni og hjartastopps.

Fylgiseðill

- Kafli 2

Ekki má nota lyfið ef:

Þú ert nú þegar að nota lyf sem inniheldur lomitapíð sem er notað við háu kólesteróli (sjá kaflann: „Notkun annarra lyfja samhliða <nafn lyfs>“).

Notkun annarra lyfja samhliða <nafn lyfs>

Sérstaklega skaltu gæta þess að nota ekki lyfið og láta lækinn vita ef þú tekur:

Lyf sem innihalda lomitapíð sem notuð eru við háu kólesteróli. Diltiazem getur aukið þéttni lomitapíðs sem getur aukið líkurnar á að aukaverkanir sem tengjast lifur komi fram og að þær verði alvarlegri.

Varnaðarorð og varúðarreglur

Leitið ráða hjá læknum eða lyfjafræðingi áður en <nafn lyfs> er notað.

Ef þú ert með sögu um hjartabilun, nýtilkomna mæði, hægan hjartslátt eða lágan blóðþrýsting. Þar sem tilkynnt hefur verið um nýrnaskaða hjá sjúklingum með slíka kvilla gæti lækning þurft að hafa eftirlit með nýrnastarfsemi.

- Kafli 3

Ef tekinn er stærri skammtur en mælt er fyrir um

Ef þú tekur fleiri töflur en mælt er fyrir um, láttu lækni vita eða farðu strax á bráðamóttöku. Taktu lyfjaumbúðirnar með þér til þess að lækningin viti hvað þú hefur tekið. Eftirfarandi áhrif geta komið fram: svimatilfinning eða þróttleysi, þokusýn, brjóstverkur, mæði, yfirlíð, óvenjulega hraður eða hægur hjartsláttur, þvoglumælggi, ringlun, **skert nýrnastarfsemi**, dá og skyndidauði.

- Kafli 4

Hugsanlegar aukaverkanir

Tíðni ekki þekkt: ekki hægt að áætla tíðni út frá fyrirbyggjandi gögnum

Ástand þar sem varnarkerfi líkamans ræðst á heilbrigðan vef og veldur einkennum eins og bólgnum liðum, þreytu og útbrotum (kallast „heilkeni sem líkist rauðum úlfum“).

Viðauki III

Tímaáætlun fyrir innleiðingu þessarar niðurstöðu

Tímaáætlun fyrir innleiðingu á niðurstöðunni

Samþykki CMDh á niðurstöðunni:	CMDh fundur janúar 2023
Þýðingar á viðaukum niðurstöðunnar sendar til yfirvalda í viðkomandi löndum:	12/03/2023
Innleiðing aðildarríkjanna á niðurstöðunni (umsókn um breytingu frá markaðsleyfishafa):	11/05/2023