

## **I priedas**

**Mokslinės išvados ir pagrindas keisti registracijos pažymėjimo (-ų) sąlygas**

## Mokslinės išvados

Atsižvelgiant į Farmakologinio budrumo rizikos vertinimo komiteto (*PRAC*) atlikto diltiazemo periodiškai atnaujinamo (-ų) saugumo protokolo (-ų) (*PASP*) vertinimo ataskaitą, padarytos toliau išdėstytos mokslinės išvados.

- a) Atsižvelgdamas į turimus mokslinės literatūros bei spontaninių pranešimų duomenis apie **į vilkligę panašų sindromą**, įskaitant laiko prasme glaudžiai susijusius atvejus bei atvejus, kai nutraukus vaistinio preparato vartojimą poveikis išnyko, *PRAC* mano, kad priežastinis ryšys tarp diltiazemo ir į vilkligę panašaus sindromo yra bent jau pagrįstai galimas. *PRAC* padarė išvadą, kad atitinkamai turi būti pakeisti vaistinių preparatų, kurių sudėtyje yra diltiazemo, informaciniai dokumentai.
- b) Atsižvelgdamas į turimus mokslinės literatūros duomenis apie vaistinių preparatų sąveiką bei įvertinęs tikėtiną veikimo mechanizmą, *PRAC* mano, kad priežastinis ryšys tarp diltiazemo ir vaistinių preparatų sąveikos (angl. *drug-drug interaction*, **DDI**) **su lomitapidu** yra bent jau pagrįstai galimas. *PRAC* padarė išvadą, kad atitinkamai turi būti pakeisti vaistinių preparatų, kurių sudėtyje yra diltiazemo, informaciniai dokumentai.
- c) Atsižvelgdamas į turimus mokslinės literatūros bei spontaninių pranešimų duomenis apie **inkstų nepakankamumą**, pasireiškusį dėl sumažėjusios inkstų perfuzijos pacientams, kuriems yra susilpnėjusi kairiojo skilvelio funkcija, sunki bradikardija ar sunki hipotenzija, bei įvertinęs tikėtiną veikimo mechanizmą, *PRAC* mano, kad priežastinis ryšys tarp diltiazemo ir **inkstų nepakankamumo**, pasireiškusio dėl sumažėjusios inkstų perfuzijos pacientams, kuriems yra susilpnėjusi kairiojo skilvelio funkcija, sunki bradikardija ar sunki hipotenzija, yra bent jau pagrįstai galimas. *PRAC* padarė išvadą, kad atitinkamai turi būti pakeisti vaistinių preparatų, kurių sudėtyje yra diltiazemo, informaciniai dokumentai.
- d) Atsižvelgdamas į turimus mokslinės literatūros bei spontaninių pranešimų duomenis apie **ūminę inkstų pažeidimą**, pasireiškusią dėl diltiazemo **perdozavimo** sukeltos hipotenzijos, bei įvertinęs tikėtiną veikimo mechanizmą, *PRAC* mano, kad priežastinis ryšys tarp diltiazemo perdozavimo ir hipotenzijos sukeltos ūminės inkstų pažeidimo rizikos yra bent jau pagrįstai galimas. *PRAC* padarė išvadą, kad atitinkamai turi būti pakeisti vaistinių preparatų, kurių sudėtyje yra diltiazemo, informaciniai dokumentai.

Žmonėms skirtų vaistinių preparatų savitarpio pripažinimo ir decentralizuotos procedūrų koordinavimo grupė [*CMD(h)*] pritaria *PRAC* mokslinėms išvadoms.

### Priežastys, dėl kurių rekomenduojama keisti registracijos pažymėjimo (-ų) sąlygas

Remdamasi mokslinėmis išvadomis dėl diltiazemo, *CMD(h)* laikosi nuomonės, kad vaistinio (-ių) preparato (-ų), kurio (-ių) sudėtyje yra diltiazemo, naudos ir rizikos santykis yra nepakitęs su sąlyga, kad bus padaryti pasiūlyti vaistinio preparato informacinių dokumentų pakeitimai.

*CMD(h)* nariai sutaria, kad vaistinių preparatų, kurie buvo vertinami šios bendros *PASP* vertinimo procedūros metu, registracijos pažymėjimo (-ų) sąlygas reikia keisti. Kadangi šiuo metu ES yra registruota daugiau vaistinių preparatų, kurių sudėtyje yra diltiazemo, arba ateityje ES bus prašoma registruoti tokių vaistinių preparatų, todėl *CMD(h)* rekomenduoja, kad suinteresuotos valstybės narės bei pareiškėjai ar registruotojai tinkamai atsižvelgtų į šį *CMD(h)* sutarimą.

## **II priedas**

**Vadovaujantis nacionalinėmis procedūromis registruoto (-ų) vaistinio (-ių) preparato (-ų)  
informacinių dokumentų pakeitimai**

<Pakeitimai, kuriuos reikia įtraukti į atitinkamus vaistinio preparato informacinių dokumentų skyrius (naujas tekstas **pabrauktas ir paryškintas**, ištrintas tekstas – ~~pabrauktas~~)>

### Preparato charakteristikų santrauka

- 4.3 skyrius

Turi būti įtraukta toliau nurodyta kontraindikacija:

#### **Vartojimas kartu su lomitapidu (žr. 4.5 skyrių).**

- 4.4 skyrius

Turi būti įtraukti toliau nurodyti išpėjimai:

Būtina atidžiai stebėti pacientus, kuriems yra kairiojo skilvelio funkcijos susilpnėjimas, bradikardija (paūmėjimo rizika) arba elektrokardiogramoje nustatyta 1-ojo laipsnio AV blokada arba pailgėjęs PR intervalas (paūmėjimo ir, retai, visiškos blokados rizika).

**Pranešta apie ūminio inkstų nepakankamumo, pasireiškusio dėl inkstų perfuzijos sumažėjimo pacientams, sergantiems širdies ligomis, ypač esant kairiojo skilvelio funkcijos susilpnėjimui, sunkiai bradikardijai ar sunkiai hipotenzijai, atvejus. Rekomenduojama atidžiai stebėti inkstu funkciją.**

[...]

- 4.5 skyrius

Turi būti įtrauktos toliau nurodytos sąveikos:

Deriniai, kurių vartojimas draudžiamas dėl su saugumu susijusių priežasčių

[...]

Ivabradinas

Diltiazemo draudžiama vartoti kartu su ivabradinu, nes diltiazemas sustiprina širdies susitraukimų dažnį mažinantį ivabradino poveikį (žr. 4.3 skyrių).

#### **Lomitapidas**

**Diltiazemas (vidutinio stiprumo CYP3A4 inhibitorius), slopindamas CYP3A4, gali didinti lomitapido koncentraciją kraujo plazmoje ir padidinti kepenų fermentų aktyvumo padidėjimo riziką (žr. 4.3 skyrių).**

[...]

- 4.8 skyrius

Prie OSK „Odos ir poodinio audinio sutrikimai“ reikia įtraukti toliau nurodytą nepageidaujamą reakciją, dažnį nurodant kaip „dažnis nežinomas“:

#### **I vilkligę panašus sindromas**

- 4.9 skyrius

Informacija apie perdozavimo požymius ir simptomus turi būti atnaujinta taip:

Galimas klinikinis perdozavimo pasireiškimas yra išreikšta hipotenzija, sukianti kolapsą **ir ūmine inkstų pažeidimą**, sinusinė bradikardija su izoritmine disociacija arba be jos, sinusinio mazgo veiklos nutrūkimas, atrioventrikulinio laidumo sutrikimas ir širdies veiklos nutrūkimas.

### **Pakuotės lapelis**

- 2 skyrius

Šio vaisto vartoti draudžiama:

**Jeigu jau vartojate vaisto, kurio sudėtyje yra lomitapido ir kurio skiriama padidėjusiam cholesterolio kiekiui mažinti (žr. skyrių „Kiti vaistai ir <vaistinio preparato pavadinimas>“).**

Kiti vaistai ir <vaistinio preparato pavadinimas>

Ypač nevertokite šio vaisto ir pasakykite gydytojui, jeigu vartojate:

**Vaistu, kuriu sudėtyje yra lomitapido ir kurie skiriami padidėjusiam cholesterolio kiekiui mažinti. Diltiazemas gali padidinti lomitapido koncentraciją, todėl gali padidėti su kepenimis susijusio šalutinio poveikio tikimybė ir sunkumas.**

Išpėjimai ir atsargumo priemonės

Pasitarkite su gydytoju prieš pradėdami vartoti <vaistinio preparato pavadinimas>

**Jeigu sirgote širdies nepakankamumu, naujai atsirado dusulys, retas širdies plakimas ar mažas kraujospūdis. Pranešta apie inkstų pažeidimo atvejus pacientams, kuriems buvo tokia būklė, todėl gydytojui gali tekti stebėti Jūsų inkstų funkciją.**

- 3 skyrius

Ką daryti pavartojus per didelę <vaistinio preparato pavadinimas> dozę

Jeigu išgėrėte daugiau tablečių nei reikia, apie tai pasakykite gydytojui arba nedelsdami kreipkitės į ligoninės skubios pagalbos skyrių. Su savimi pasiimkite vaisto pakuotę. Taip gydytojas žinos, ką išgėrėte. Gali pasireikšti toks poveikis: svaigulio ar silpnumo pojūtis, matomo vaizdo neryškumas, krūtinės skausmas, dusulys, alpulys, neįprastai dažnas ar retas širdies plakimas, nerišli kalba, minčių susipainiojimas, **inkstų funkcijos pablogėjimas**, koma ir staigi mirtis.

- 4 skyrius

Galimas šalutinis poveikis

Šalutinio poveikio reiškiniai, kurių dažnis nežinomas (negali būti apskaičiuotas pagal turimus duomenis)

**Būklė, kai organizmo gynybinė sistema atakuoja normalius audinius ir sukelia tokius simptomus kaip sąnarių patinimas, nuovargis ir išbėrimas (vadinamasis „j vilkligę panašus sindromas“).**

### **III priedas**

#### **Šio sutarimo įgyvendinimo tvarkaraštis**

## Šio sutarimo įgyvendinimo tvarkaraštis

Sutarimo priėmimas <i>CMD(h)</i>	2023 m. sausio mėn. <i>CMD(h)</i> posėdis
Sutarimo priedų vertimų perdavimas nacionalinėms kompetentingoms institucijoms	2023-03-12
Sutarimo įgyvendinimas valstybėse narėse (registruotojas pateikia paraišką keisti registracijos pažymėjimo sąlygas)	2023-05-11