

I pielikums

Zinātniskie secinājumi un reģistrācijas nosacījumu izmaiņu pamatojums

Zinātniskie secinājumi

Ņemot vērā Farmakovigilances riska vērtēšanas komitejas (*Pharmacovigilance Risk Assessment Committee — PRAC*) novērtējuma ziņojumu par diltiazema periodiski atjaunojamiem drošuma ziņojumiem (PADZ), zinātniskie secinājumi ir šādi:

- a) Ņemot vērā literatūrā un spontānajos ziņojumos pieejamos datus par **vilkēdei līdzīgo sindromu**, tai skaitā par dažiem gadījumiem ar ciešu saistību laikā un pozitīvu reakciju, pārtraucot zāļu lietošanu, *PRAC* uzskata, ka cēloņsakarība starp diltiazemu un vilkēdei līdzīgo sindromu ir vismaz pamatoti iespējama. *PRAC* secināja, ka jāveic atbilstošas izmaiņas diltiazema zāļu informācijā.
- b) Ņemot vērā literatūrā pieejamos datus par zāļu mijiedarbību, kā arī iespējami saistīto darbības mehānismu, *PRAC* uzskata, ka cēloņsakarība starp diltiazemu un mijiedarbību **ar lomitapīdu** ir vismaz pamatoti iespējama. *PRAC* secināja, ka jāveic atbilstošas izmaiņas diltiazema zāļu informācijā.
- c) Ņemot vērā literatūrā un spontānajos ziņojumos pieejamos datus par **nieru mazspēju** pēc nieru perfūzijas samazināšanās pacientiem ar pavājinātu kreisā kambara darbību, smagu bradikardiju vai smagu hipotensiju, kā arī iespējami saistīto darbības mehānismu, *PRAC* uzskata, ka cēloņsakarība starp diltiazemu un nieru mazspēju pēc samazinātas nieru perfūzijas pacientiem ar pavājinātu kreisā kambara darbību, smagu bradikardiju vai smagu hipotensiju ir vismaz pamatoti iespējama. *PRAC* secināja, ka jāveic atbilstošas izmaiņas diltiazema zāļu informācijā.
- d) Ņemot vērā literatūrā un spontānajos ziņojumos pieejamos datus par **akūta nieru bojājuma** risku pēc hipotensijas diltiazema **pārdozēšanas** gadījumā, kā arī iespējami saistīto darbības mehānismu, *PRAC* uzskata, ka cēloņsakarība starp diltiazema pārdozēšanu un akūta nieru bojājuma risku pēc hipotensijas ir vismaz pamatoti iespējama. *PRAC* secināja, ka jāveic atbilstošas izmaiņas diltiazema zāļu informācijā.

Humāno zāļu savstarpējās atzīšanas un decentralizēto procedūru koordinācijas grupa (*Coordination Group for Mutual Recognition and Decentralised Procedures-Human - CMDh*) piekrīt *PRAC* zinātniskajiem secinājumiem.

Reģistrācijas nosacījumu izmaiņu pamatojums

Pamatojoties uz zinātniskajiem secinājumiem par diltiazemu, *CMDh* uzskata, ka ieguvuma un riska līdzsvars zālēm, kas satur diltiazemu, ir nemainīgs, ja tiek veiktas ieteiktās izmaiņas zāļu informācijā.

CMDh ir vienojusies par nostāju, ka sakarā ar PADZ vienoto novērtējumu ir jāmaina zāļu reģistrācijas nosacījumi. Tā kā ES pašlaik ir reģistrētas arī citas zāles, kas satur diltiazemu, vai tādas tiks reģistrētas nākotnē, *CMDh* iesaka iesaistītajām dalībvalstīm un pieteikuma iesniedzējam/reģistrācijas apliecības īpašniekiem ņemt vērā šo *CMDh* nostāju.

II pielikums

Grozījumi nacionāli reģistrēto zāļu informācijā

Grozījumi, kas jāiekļauj zāļu informācijas attiecīgajos apakšpunktos (jaunais teksts ir **pasvītrots un treknrakstā**, dzēstais teksts ~~pasvītrots~~)

Zāļu apraksts

- 4.3. apakšpunkts

Jāpievieno šāda kontrindikācija:

Vienlaicīga lietošana ar lomitapīdu (skatīt 4.5. apakšpunktu).

- 4.4. apakšpunkts

Jāpievieno šādi brīdinājumi:

Pacienti, kuriem ir pavājināta kreisā kambara darbība, bradikardija (pastiprināšanās risks), 1. pakāpes AV blokāde vai pagarināts PR intervāls elektrokardiogrammā (tā izteiktākas pagarināšanās un retos gadījumos pilnīgas blokādes risks), ir rūpīgi jānovēro.

Ir ziņots par akūtas nieru mazspējas gadījumiem pēc nieru perfūzijas samazināšanās pacientiem ar sirds slimību, īpaši tiem, kam ir pavājināta kreisā kambara darbība, smaga bradikardija vai smaga hipotensija. Ieteicama rūpīga nieru darbības uzraudzība.

[...]

- 4.5. apakšpunkts

Jāpievieno šāda informācija par mijiedarbību:

Drošuma apsvērumu dēļ kontrindicēta kombinācija

[...]

Ivabradīns

Vienlaicīga lietošana ar ivabradīnu ir kontrindicēta, jo diltiazems papildina ivabradīna sirds darbību palēninošo iedarbību (skatīt 4.3. apakšpunktu).

Lomitapīds

Diltiazems (vidēji spēcīgs CYP3A4 inhibitors) var paaugstināt lomitapīda koncentrāciju plazmā CYP3A4 inhibīcijas dēļ, kā rezultātā palielinās aknu enzīmu koncentrācijas paaugstināšanās risks (skatīt 4.3. apakšpunktu).

[...]

- 4.8. apakšpunkts

Orgānu sistēmu klasifikācijas grupā "Ādas un zemādas audu bojājumi" ar biežumu "nav zināmi" jānorāda šāda nevēlama blakusparādība:

Vilkēdei līdzīgs sindroms

- 4.9. apakšpunkts

Informācija par pārdozēšanas pazīmēm un simptomiem jāgroza šādi:

Akūtas pārdozēšanas klīniskā ietekme var ietvert izteiktu hipotensiju, kuras rezultātā iestājas kolapss **un akūts nieru bojājums**, sinusa bradikardija ar izoritmisku disociāciju vai bez tās, sinusa mezgla apstāšanās, atrioventrikulārās impulsu pārvades traucējumi un sirdsdarbības apstāšanās.

Lietošanas instrukcija

- 2. punkts

Nelietojiet šīs zāles šādos gadījumos:

Ja Jūs jau lietojat lomitapīdu saturošas zāles paaugstināta holesterīna līmeņa ārstēšanai (skatīt sadaļu "Citas zāles un <zāļu nosaukums>").

Citas zāles un <zāļu nosaukums>

Īpaši nelietojiet šīs zāles un pastāstiet ārstam, ja Jūs lietojat:

Lomitapīdu saturošas zāles paaugstināta holesterīna līmeņa ārstēšanai. Diltiazems var paaugstināt lomitapīda koncentrāciju, kā rezultātā var palielināties ar aknām saistītu blakusparādību iespējamība un smaguma pakāpe.

Brīdinājumi un piesardzība lietošanā

Pirms <zāļu nosaukums> lietošanas konsultējieties ar ārstu vai farmaceitu

Ja Jums iepriekš ir bijusi sirds mazspēja, pirmo reizi ir radies elpas trūkums, lēna sirdsdarbība vai zems asinsspiediens. Tā kā pacientiem ar šādiem traucējumiem ir ziņots par nieru bojājumu, ārstam var būt jākontrolē Jūsu nieru darbība.

- 3. punkts

Ja esat lietojis <zāļu nosaukums> vairāk nekā noteikts

Ja esat lietojis vairāk tablešu, nekā noteikts, konsultējieties ar ārstu vai nekavējoties dodieties uz slimnīcas neatliekamās palīdzības nodaļu. Paņemiet līdzi zāļu iepakojumu, lai ārsts zinātu, ko Jūs esat lietojis.

Iespējama šāda ietekme: reibonis vai vājums, neskaidra redze, sāpes krūtīs, elpas trūkums, ģībonis, neparasti ātra vai lēna sirdsdarbība, neskaidra runa, apjukums, **nieru darbības pavājināšanās**, koma un pēkšņa nāve.

- 4. punkts

Iespējamās blakusparādības

Nav zināms: biežumu nevar noteikt pēc pieejamajiem datiem

Situācija, kad organisma aizsargsistēma uzbrūk normālajiem audiem, izraisot tādus simptomus kā locītavu pietūkums, nogurums un izsitumi (ko sauc par vilkēdei līdzīgu sindromu).

III pielikums

Šīs vienošanās ieviešanas grafiks

Šis vienošanās ieviešanas grafiks

<i>CMDh</i> vienošanās pieņemšana	2023. gada janvāra <i>CMDh</i> sanāksme
Vienošānās pielikumu tulkojumu nosūtīšana valstu kompetentajām iestādēm	12/03/2023
Vienošānās ieviešana, ko veic dalībvalstis (reģistrācijas apliecības īpašnieks iesniedz izmaiņu pieteikumu)	11/05/2023