

Aneks I

Wnioski naukowe i podstawy zmiany warunków pozwolenia (pozwoleń) na dopuszczenie do obrotu

Wnioski naukowe

Uwzględniając raport oceniający komitetu PRAC w sprawie okresowych raportów o bezpieczeństwie (PSUR) dotyczących diltiazemu, wnioski naukowe są następujące:

- a) W świetle dostępnych danych na temat **zespołu toczniopodobnego**, pochodzących z literatury i zgłoszeń spontanicznych, w tym w niektórych przypadkach z bliskim związkiem czasowym i ustąpieniem objawów po odstawieniu leku, komitet PRAC stwierdził, że występuje co najmniej uzasadniona możliwość związku przyczynowego między stosowaniem diltiazemu a zespołem toczniopodobnym. Komitet PRAC stwierdził, że należy odpowiednio zmienić druki informacyjne produktów zawierających diltiazem.
- b) W świetle dostępnych danych z literatury dotyczących interakcji między lekami oraz w świetle prawdopodobnego mechanizmu działania, komitet PRAC stwierdził, że występuje co najmniej uzasadniona możliwość związku przyczynowego między stosowaniem diltiazemu a wystąpieniem interakcji z lekami **zawierającymi lomitapid**. Komitet PRAC stwierdził, że należy odpowiednio zmienić druki informacyjne produktów zawierających diltiazem.
- c) W świetle dostępnymi danych z literatury i zgłoszeń spontanicznych dotyczących **niewydolności nerek** wtórnej w stosunku do zmniejszenia perfuzji nerek u pacjentów z osłabioną czynnością lewej komory serca, ciężką bradykardią lub ciężkim niedociśnieniem oraz w świetle prawdopodobnego mechanizmu działania, komitet PRAC stwierdził, że występuje co najmniej uzasadniona możliwość związku przyczynowego między diltiazemem a niewydolnością nerek wtórną do zmniejszenia perfuzji nerek u pacjentów z osłabioną czynnością lewej komory serca, ciężką bradykardią lub ciężkim niedociśnieniem. Komitet PRAC stwierdził, że należy odpowiednio zmienić druki informacyjne produktów zawierających diltiazem.
- d) W świetle dostępnych danych z literatury i zgłoszeń spontanicznych dotyczących ryzyka **ostrego uszkodzenia nerek** wtórnego w stosunku do niedociśnienia występującego z **przedawkowaniem** diltiazemu oraz w świetle prawdopodobnego mechanizmu działania, komitet PRAC stwierdził, że występuje co najmniej uzasadniona możliwość związku przyczynowego między przedawkowaniem diltiazemu a ryzykiem ostrego uszkodzenia nerek wtórnego do niedociśnienia. Komitet PRAC stwierdził, że należy odpowiednio zmienić druki informacyjne produktów zawierających diltiazem.

Grupa koordynacyjna CMDh zgodziła się z wnioskami naukowymi komitetu PRAC.

Podstawy zmiany warunków pozwolenia (pozwoleń) na dopuszczenie do obrotu

Na podstawie wniosków naukowych dotyczących diltiazemu grupa koordynacyjna CMDh uznała, że bilans korzyści do ryzyka stosowania produktu leczniczego (produktów leczniczych) zawierającego (zawierających) jako substancję czynną diltiazem pozostaje niezmienny, pod warunkiem wprowadzenia proponowanych zmian do druków informacyjnych.

Grupa koordynacyjna CMDh przyjęła stanowisko, że należy zmienić pozwolenie (pozwolenia) na dopuszczenie do obrotu produktów objętych oceną niniejszego raportu PSUR. Zależnie od tego, czy dodatkowe produkty lecznicze zawierające diltiazem są obecnie dopuszczone do obrotu w UE, czy są przedmiotem przyszłych procedur wydania pozwoleń na dopuszczenie do obrotu w UE, grupa koordynacyjna CMDh zaleca, aby zainteresowany kraj członkowski i wnioskodawca (podmiot odpowiedzialny) w należyty sposób wdrożyli niniejszą opinię CMDh.

Aneks II

**Zmiany w drukach informacyjnych produktu leczniczego (produktów leczniczych)
dopuszczonego (dopuszczonych) do obrotu w ramach procedur narodowych**

Zmiany, które zostaną wprowadzone w odpowiednich punktach druków informacyjnych (nowy tekst jest **podkreślony i pogrubiony**, usunięty tekst jest ~~przekreślony~~)

Charakterystyka Produktu Leczniczego

- Punkt 4.3.

Należy dodać następujące przeciwwskazanie:

Jednoczesne stosowanie z lomitapidem (patrz punkt 4.5).

- Punkt 4.4

Należy dodać następujące ostrzeżenia:

Konieczna jest ścisła obserwacja pacjentów z osłabioną czynnością lewej komory serca, bradykardią (ryzyko zaostżenia) lub z blokiem przedsionkowo-komorowym pierwszego stopnia lub wydłużonym odstępem PR wykrytym na elektrokardiogramie (ryzyko zaostżenia i, rzadko, całkowitego bloku).

Zgłaszano przypadki ostrej niewydolności nerek wtórnej do zmniejszenia perfuzji nerek u pacjentów z występującą chorobą serca, zwłaszcza z osłabioną czynnością lewej komory serca, ciężką bradykardią lub ciężkim niedociśnieniem. Zaleca się uważne monitorowanie czynności nerek.

[...]

- Punkt 4.5

Należy dodać interakcje w następujący sposób:

Połączenie przeciwwskazane ze względów bezpieczeństwa

[...]

Iwabradyna

Jednoczesne stosowanie z iwabradyną jest przeciwwskazane ze względu na uzupełniające się działanie iwabradyny i diltiazemu polegające na zmniejszeniu częstości akcji serca (patrz punkt 4.3).

Lomitapid

Diltiazem (umiarkowany inhibitor CYP3A4) może zwiększać stężenie lomitapidu w osoczu poprzez hamowanie CYP3A4, prowadząc do podwyższenia ryzyka zwiększonej aktywności enzymów wątrobowych (patrz punkt 4.3).

[...]

- Punkt 4.8

Następujące działanie niepożądane należy dodać w kategorii „Zaburzenia skóry i tkanki podskórnej” klasyfikacji układów i narządów (SOC), z częstością występowania „częstość nieznana”:

Zespół toczniopodobny

- Punkt 4.9.

Objawy podmiotowe i przedmiotowe przedawkowania należy zmienić w następujący sposób:

Kliniczne skutki ostrego przedawkowania mogą obejmować znaczne niedociśnienie, prowadzące do zapaści i **ostrego uszkodzenia nerek**, bradykardię zatokową z lub bez dysocjacji izorytmicznej,

zahamowanie zatokowe, zaburzenia przewodzenia przedsionkowo-komorowego i zatrzymanie akcji serca.

Ulotka dla pacjenta

- Punkt 2

Nie należy przyjmować tego leku, jeśli:

Pacjent przyjmuje lek zawierający lomitapid stosowany w leczeniu dużego stężenia cholesterolu (patrz punkt: "Inne leki i <nazwa własna>").

Inne leki i <nazwa własna>

W szczególności nie należy przyjmować tego leku i należy poinformować lekarza, jeśli pacjent przyjmuje:

Leki zawierające lomitapid stosowane w leczeniu dużego stężenia cholesterolu. Diltiazem może zwiększać stężenie lomitapidu, co może prowadzić do zwiększenia prawdopodobieństwa wystąpienia i ciężkości działań niepożądanych związanych z wątrobą.

Ostrzeżenia i środki ostrożności

Przed rozpoczęciem przyjmowania leku <nazwa własna> należy skonsultować się z lekarzem lub farmaceutą

Jeśli u pacjenta w przeszłości występowała niewydolność serca, wystąpiły nowe objawy duszności, spowolnione bicie serca lub niskie ciśnienie krwi. Ponieważ odnotowano przypadki uszkodzenia nerek u pacjentów z takimi stanami, lekarz może zalecić monitorowanie czynności nerek.

- Punkt 3

W przypadku przedawkowania <nazwa własna> należy

W przypadku przyjęcia większej liczby tabletek niż zalecana, należy natychmiast powiedzieć o tym lekarzowi lub udać się do szpitalnego oddziału ratunkowego. Należy zabrać ze sobą opakowanie leku. Dzięki temu lekarz będzie wiedział, jaki produkt pacjent przyjął. Mogą wystąpić następujące objawy: zawroty głowy lub osłabienie, niewyraźne widzenie, ból w klatce piersiowej, duszność, omdlenie, niezwykle szybkie lub spowolnione bicie serca, niewyraźna mowa, dezorientacja, **pogorszenie się czynności nerek**, śpiączka i nagła śmierć.

- Punkt 4

Możliwe działania niepożądane

Częstość nieznana: częstość nie może być określona na podstawie dostępnych danych

Stan, w którym układ odpornościowy organizmu atakuje prawidłowe tkanki, powodując takie objawy, jak obrzęk stawów, zmęczenie i wysypka (zwane „zespołem toczniopodobnym”).

Aneks III

Terminarz wdrażania niniejszego stanowiska

Terminarz wdrażania niniejszego stanowiska

Przyjęcie stanowiska przez grupę CMDh:	posiedzenie CMDh w styczniu 2023 r.
Przekazanie tłumaczeń aneksów do stanowiska właściwym organom krajowym:	12. marca 2023 r.
Wdrażanie stanowiska przez państwa członkowskie (przedłożenie zmiany przez podmiot odpowiedzialny):	11. maja 2023 r.