

Anexa I

Concluzii științifice și motive pentru modificarea condițiilor autorizației/autorizațiilor de punere pe piață

Concluzii științifice

Având în vedere raportul de evaluare al PRAC privind Raportul periodic actualizat/Rapoartele periodice actualizate privind siguranța (RPAS) pentru diltiazem, concluziile științifice sunt următoarele:

- a) Având în vedere datele disponibile privind **sindromul asemănător lupusului** din literatura de specialitate și rapoartele spontane, inclusiv, în unele cazuri, o relație temporală apropiată și o provocare pozitivă pentru eliminare, PRAC consideră că o relație cauzală între diltiazem și sindromul asemănător lupusului este cel puțin o posibilitate rezonabilă. PRAC a concluzionat că informațiile referitoare la produs referitoare la produsele care conțin diltiazem trebuie modificate în consecință.
- b) Având în vedere datele disponibile privind interacțiunea medicament-medicament din literatură și având în vedere un mecanism de acțiune plauzibil, PRAC consideră că o relație cauzală între diltiazem și interacțiunea medicament-medicament (**DDI**) **cu lomitapida** este cel puțin o posibilitate rezonabilă. PRAC a concluzionat că informațiile referitoare la produs referitoare la produsele care conțin diltiazem trebuie modificate în consecință.
- c) Având în vedere datele disponibile privind **insuficiența renală** secundară perfuziei renale scăzute la pacienții cu funcție ventriculară stângă redusă, bradicardie severă sau hipotensiune severă din literatură, rapoarte spontane și având în vedere un mecanism de acțiune plauzibil, PRAC ia în considerare o relație cauzală între diltiazem și insuficiența renală secundară perfuziei renale scăzute la pacienții cu funcție ventriculară stângă redusă, bradicardia severă sau hipotensiunea arterială severă reprezintă cel puțin o posibilitate rezonabilă. PRAC a concluzionat că informațiile referitoare la produs referitoare la produsele care conțin diltiazem trebuie modificate în consecință.
- d) Având în vedere datele disponibile privind riscul de **leziuni renale acute** secundare hipotensiunii arteriale cu **supradozaj** de diltiazem din literatură, rapoartele spontane și având în vedere un mecanism de acțiune plauzibil, PRAC consideră că o relație cauzală între supradozajul de diltiazem și riscul de leziuni renale acute secundare hipotensiunii arteriale este cel puțin o posibilitate rezonabilă. PRAC a concluzionat că informațiile referitoare la produs referitoare la produsele care conțin diltiazem trebuie modificate în consecință.

CMDh este de acord cu concluziile științifice formulate de PRAC.

Motive pentru modificarea condițiilor autorizației/autorizațiilor de punere pe piață

Pe baza concluziilor științifice pentru diltiazem, CMDh consideră că raportul beneficiu-risc pentru medicamentul/medicamentele care conține/conțin diltiazem este neschimbat, sub rezerva modificărilor propuse pentru informațiile referitoare la medicament.

CMDh consideră că trebuie modificată/modificate autorizația/autorizațiile de punere pe piață pentru medicamentele care fac obiectul acestei evaluări unice a RPAS. În măsura în care în prezent sunt autorizate în UE și alte medicamente care conțin diltiazem sau care fac obiectul procedurilor ulterioare de autorizare la nivelul UE, CMDh recomandă ca Statele Membre implicate și Aplicantii/Deținătorii Autorizațiilor de punere pe piață să ia în considerare această concluzie a CMDh.

Anexa II

**Modificări la informațiile referitoare la medicament pentru medicamentul/medicamentele
autorizat/autorizate la nivel național**

Modificări care trebuie incluse la punctele relevante din Informațiile referitoare la medicament
(textul nou este **subliniat și îngroșat**, iar textul șters este tăiat)

Rezumatul caracteristicilor produsului

- Punctul 4.3

Trebuie adăugată o contraindicație după cum urmează:

Utilizare concomitentă cu lomitapidă (vezi pct. 4.5).

- Punctul 4.4

Atenționările trebuie adăugate după cum urmează:

Este necesară observarea atentă la pacienții cu funcție ventriculară stângă redusă, bradicardie (risc de exacerbare) sau cu un bloc AV de gradul I sau interval PR prelungit detectat pe electrocardiogramă (risc de exacerbare și, rareori, de bloc complet).

Au fost raportate cazuri de insuficiență renală acută secundară perfuziei renale scăzute la pacienții cu boală cardiacă existentă, în special funcție ventriculară stângă redusă, bradicardie severă sau hipotensiune arterială severă. Se recomandă monitorizarea atentă a funcției renale.

[...]

- Punctul 4.5

Interacțiunile trebuie adăugate după cum urmează:

Combinatie contraindicată din motive de siguranță

[...]

Ivabradină

Utilizarea concomitentă cu ivabradină este contraindicată din cauza efectului suplimentar de scădere a frecvenței cardiace al diltiazemului la ivabradină (vezi pct. 4.3)

Lomitapidă

Diltiazemul (un inhibitor moderat al CYP3A4) poate crește concentrațiile plasmatice ale lomitapidei prin inhibarea CYP3A4, ducând la un risc crescut de creșteri ale enzimelor hepatice (vezi pct. 4.3).

[...]

- Punctul 4.8

Următoarele reacții adverse trebuie adăugate la SOC Afecțiuni cutanate și ale țesutului subcutanat cu o frecvență „necunoscută”:

Sindrom asemănător lupusului

- Punctul 4.9

Semnele și simptomele supradozajului trebuie modificate după cum urmează:

Efectele clinice ale supradozajului acut pot implica hipotensiune pronunțată care duce la colaps și **leziuni renale acute**, bradicardie sinusală cu sau fără disociere izoritmă, stop sinusal, tulburări de conducere atrioventriculară și stop cardiac.

Prospect

- Punctul 2

Nu luați acest medicament dacă:

Luați deja un medicament care conține lomitapidă utilizat pentru tratamentul nivelurilor ridicate de colesterol (vezi pct.: „Alte medicamente și <nume produs>”).

Alte medicamente și <nume produs>

În special, nu luați acest medicament și spuneți medicului dumneavoastră dacă luați:

Medicamente care conțin lomitapidă, utilizate pentru tratamentul nivelurilor ridicate de colesterol. Diltiazemul poate crește concentrația de lomitapidă, care poate duce la o creștere a probabilității și severității reacțiilor adverse hepatice.

Atenționări și precauții

Înainte să luați <nume produs>, adresați-vă medicului dumneavoastră sau farmacistului.

Dacă aveți antecedente de insuficiență cardiacă, dificultăți de respirație noi, bătăi lente ale inimii sau tensiune arterială scăzută. Deoarece au fost raportate cazuri de leziuni renale la pacienții cu astfel de afecțiuni, este posibil ca medicul dumneavoastră să trebuiască să vă monitorizeze funcția renală.

- Punctul 3

Dacă luați mai mult <nume produs> decât trebuie

Dacă luați mai multe comprimate decât trebuie, spuneți imediat unui medic sau mergeți la un spital pentru accidente. Luați cu dvs. pachetul de medicamente. Astfel, medicul știe ce ați luat. Pot apărea următoarele efecte: senzație de amețelă sau slăbiciune, vedere încetșată, durere în piept, senzație de lipsă de aer, leșin, bătăi neobișnuit de rapide sau lente ale inimii, vorbire neclară, confuzie, **scăderea funcției renale**, comă și deces subit.

- Punctul 4

Reacții adverse posibile

Cu frecvență necunoscută: frecvența nu poate fi estimată din datele disponibile

O afecțiune în care sistemul de apărare al organismului atacă țesutul normal, cauzând simptome precum umflarea articulațiilor, oboseală și erupții cutanate (numite „sindrom asemănător lupusului”).

Anexa III

Calendarul pentru punerea în aplicare a acestei poziții

Calendarul pentru punerea în aplicare a acestei poziții

Adoptarea poziției CMDh:	Reuniunea CMDh Ianuarie 2023
Transmiterea traducerilor anexelor la această poziție către autoritățile naționale competente:	12.03.2023
Punerea în aplicare a acestei poziții de către statele membre (depunerea variației de către deținătorul autorizației de punere pe piață):	11.05.2023