

I lisa

Teaduslikud järeldused ja müügilubade tingimuste muutmise alused

Teaduslikud järeldused

Võttes arvesse ravimiohutuse riskihindamise komitee hindamisaruannet diltiaseemi perioodiliste ohutusaruannete kohta, on teaduslikud järeldused järgmised:

- a) Silmas pidades olemasolevaid andmeid kirjandusest ja spontaansetest teatistest **luupusetaolise sündroomi kohta**, kaasa arvatud mõned lähedase ajalise seosega juhud ja kõrvaltoime kadumine ravimi ärajätmisel, on ravimiohutuse riskihindamise komitee arvamusel, et põhjuslik seos diltiaseemi ja luupusetaolise sündroomi vahel on vähemalt põhjendatult võimalik. Ravimiohutuse riskihindamise komitee järeldas, et diltiaseemi sisaldavate ravimpreparaatide ravimiinfot tuleb vastavalt muuta.
- b) Silmas pidades olemasolevaid andmeid kirjandusest ravimikoostoimete kohta ning usutatavat toimetehhanismi, on ravimiohutuse riskihindamise komitee arvamusel, et põhjuslik seos diltiaseemi ja **lomitapiidi ravimikoostoimete** vahel on vähemalt põhjendatult võimalik. Ravimiohutuse riskihindamise komitee järeldas, et diltiaseemi sisaldavate ravimpreparaatide ravimiinfot tuleb vastavalt muuta.
- c) Silmas pidades olemasolevaid andmeid kirjandusest ja spontaansetest teatistest vähenenud neeruperfusiooni tagajärjel tekkiva sekundaarse **neerupuudulikkuse** kohta vasaku vatsakese funktsiooni vähenemise, raske bradükardia või raske hüpotensiooniga patsientidel ning usutatavat toimetehhanismi, on ravimiohutuse riskihindamise komitee arvamusel, et põhjuslik seos diltiaseemi ja vasaku vatsakese funktsiooni vähenemise, raske bradükardia või raske hüpotensiooniga patsientidel vähenenud neeruperfusiooni tagajärjel tekkiva sekundaarse **neerupuudulikkuse** vahel on vähemalt põhjendatult võimalik. Ravimiohutuse riskihindamise komitee järeldas, et diltiaseemi sisaldavate ravimpreparaatide ravimiinfot tuleb vastavalt muuta.
- d) Silmas pidades olemasolevaid andmeid kirjandusest ja spontaansetest teatistest **ägeda neerukahjustuse** riski kohta, mis tekib sekundaarselt hüpotensioonile diltiaseemi **üleannustamise** korral, ning usutatavat toimetehhanismi, on ravimiohutuse riskihindamise komitee arvamusel, et põhjuslik seos diltiaseemi üleannustamise ja sekundaarselt hüpotensioonile tekkiva ägeda neerukahjustuse riski vahel on vähemalt põhjendatult võimalik. Ravimiohutuse riskihindamise komitee järeldas, et diltiaseemi sisaldavate ravimpreparaatide ravimiinfot tuleb vastavalt muuta.

Inimravimite vastastikuse tunnustamise ja detsentraliseeritud menetluste koordineerimisrühm nõustub ravimiohutuse riskihindamise komitee teaduslike järeldustega.

Müügiloa (müügilubade) tingimuste muutmise alused

Diltiaseemi kohta tehtud teaduslike järelduste põhjal on inimravimite vastastikuse tunnustamise ja detsentraliseeritud menetluste koordineerimisrühm arvamusel, et diltiaseemi sisaldava(te) ravimi(te) kasulikkuse ja riski suhe jääb samaks, kui ravimiteabes tehakse vastavad muudatused.

Inimravimite vastastikuse tunnustamise ja detsentraliseeritud menetluste koordineerimisrühm on seisukohal, et kõnealuses perioodilise ohutusaruande hindamises käsitletavate ravimite müügiluba (müügilube) tuleb muuta. Kui Euroopa Liidus on praegu väljastatud või kavas edaspidi väljastada müügilube ka teistele diltiaseemi sisaldavatele ravimitele, soovitab inimravimite vastastikuse tunnustamise ja detsentraliseeritud menetluste koordineerimisrühm asjaomastel liikmesriikidel ja taotlejatel/müügiloa hoidjatel seda inimravimite vastastikuse tunnustamise ja detsentraliseeritud menetluste koordineerimisrühma seisukohta arvesse võtta.

II lisa

Muudatused liikmesriikides müügiluba omava(te) ravimi(te) ravimiteabes

Muudatused, mis tuleb teha ravimiteabe asjakohastesse lõikudesse (uus tekst alla joonitud ja paksus kirjas, kustutatud tekst läbi kriipsutatud)

Ravimi omaduste kokkuvõte

- Lõik 4.3

Lisada järgmine vastunäidustus:

Samaaegne kasutamine koos lomitapiidiga (vt lõik 4.5).

- Lõik 4.4

Lisada järgmised hoiatused:

Hoolikas jälgimine on vajalik patsientide puhul, kellel on vähenenud vasaku vatsakese funktsioon, bradükardia (halvenemise risk) või 1. astme AV blokaad või kellel on elektrokardiogrammil leitud pikenenud PR-intervall (risk halvenemise ja harvadel juhtudel täieliku blokaadi tekkeks).

Olemasoleva südamehaigusega (eeskätt vasaku vatsakese funktsiooni vähenemine, raske bradükardia või raske hüpotensioon) patsientidel on teatatud ägeda neerupuudulikkuse tekkest sekundaarselt vähenenud neeruperfusioonile. Soovitav on hoolikalt jälgida neerufunktsiooni.

[...]

- Lõik 4.5

Lisada järgmised koostoimed:

Ohutuspõhjustel vastunäidustatud kombinatsioonid

[...]

Ivabradiin

Samaaegne kasutamine ivabradiiniga on vastunäidustatud, sest diltiaseemi südame löögisagedust vähendav toime liitub ivabradiini toimega (vt lõik 4.3)

Lomitapiid

Diltiaseem (mõõdukas CYP3A4 inhibiitor) võib suurendada lomitapiidi kontsentratsioone plasmas, kuna CYP3A4 inhibeerimine suurendab maksaensüümide aktiivsuse suurenemise riski (vt lõik 4.3).

[...]

- Lõik 4.8

Lisada järgmine kõrvaltoime organsüsteemi klassi „Naha ja nahaaluskoe kahjustused“ alla esinemissagedusega „teadmata“:

Luupusetaoline sündroom

- Lõik 4.9

Täiendada üleannustamise nähtusid ja sümptomeid järgmiselt:

Ägeda üleannustamise tagajärjel võib tekkida väljendunud hüpotensioon, mis võib põhjustada minestamist **ja ägedat neerukahjustust**, siinusbradükardiat koos rütmihäiretega või ilma, siinuseisakust, atrioventrikulaarseid juhtehäireid ja südameseiskust.

Pakendi infoleht

- Lõik 2

Ärge võtke seda ravimit, kui:

Te juba võtate ravimit, mis sisaldab lomitapiidi, mida kasutatakse suure kolesteroolisisalduse raviks (vt lõik „Muud ravimid ja <ravimi nimetus>“).

Muud ravimid ja <ravimi nimetus>

Ärge võtke seda ravimit ja rääkige oma arstile eriti juhul, kui te võtate:

Ravimeid, mis sisaldavad lomitapiidi, mida kasutatakse suure kolesteroolisisalduse raviks. Diltiaseem võib suurendada lomitapiidi sisaldust, mis võib suurendada maksa kõrvaltoimete tõenäosust ja raskust.

Hoiatused ja ettevaatusabinõud

Enne <ravimi nimetuse> võtmist pidage nõu oma arsti või apteekriga

Kui teil on olnud südamepuudulikkus või kui teil tekib hingeldus, aeglane südamelöögisagedus või madal vererõhk. Kuna selliste seisunditega patsientidel on teatatud neerukahjustuse juhtudest, võib arst pidada vajalikuks teie neerufunktsiooni jälgimist.

- Lõik 3

Kui te võtate <ravimi nimetust> rohkem, kui ette nähtud

Kui te võtate rohkem tablette, kui ette nähtud, pöörduge kohe arsti poole või haigla erakorralise meditsiini osakonda. Võtke ravimipakend endaga kaasa, et arst teaks, mis ravimit te võtsite. Teil võivad tekkida järgmised kõrvaltoimed: pearinglus- või nõrkustunne, hägune nägemine, valu rinnus, hingeldus, minestamine, ebataavaliselt kiire või aeglane südamelöögisagedus, ebaselge kõne, segasus, **neerufunktsiooni langus**, kooma ja äkksurm.

- Lõik 4

Võimalikud kõrvaltoimed

Teadmata: esinemissagedust ei saa hinnata olemasolevate andmete alusel

Seisund, mille korral keha immuunsüsteem ründab normaalseid kudesid, põhjustades sümptomeid, nagu paistes liigesed, väsimus ja lööbed (nimetatakse luupusetaoliseks sündroomiks).

III lisa

Seisukoha rakendamise ajakava

Seisukoha rakendamise ajakava

Inimravimite vastastikuse tunnustamise ja detsentraliseeritud menetluste koordineerimisrühma seisukoha vastuvõtmine:	Inimravimite vastastikuse tunnustamise ja detsentraliseeritud menetluste koordineerimisrühma koosolek jaanuaris 2023
Seisukoha lisade tõlgete edastamine liikmesriikide pädevatele asutustele:	12. märts 2023
Seisukoha rakendamine liikmesriikides (müügiloa hoidja esitab muudatuse taotluse):	11. mai 2023