

## **Liite I**

**Tieteelliset päätelmät ja perusteet myyntiluvan (-lupien) ehtojen muuttamiselle**

## Tieteelliset päätelmät

Ottaen huomioon arviointiraportin, jonka lääketurvallisuuden riskinarviointikomitea (PRAC) on tehnyt diltiatseemia koskevista määräaikaisista turvallisuusraporteista (PSUR), tieteelliset päätelmät ovat seuraavat:

- a) Kun otetaan huomioon kirjallisuudesta ja spontaaneista ilmoituksista saatavilla olevat **lupuksen kaltaista oireyhtymää** koskevat tiedot sekä se, että joissakin tapauksissa todettiin selvä ajallinen yhteys ja se, että lääkkeen käytön lopettaminen johti oireiden katoamiseen, PRAC katsoo, että syy-yhteys diltiatseemin ja lupuksen kaltaisen oireyhtymän välillä on ainakin kohtuullisen mahdollinen. PRAC:n johtopäätös oli, että diltiatseemia sisältävien valmisteiden valmistetietoja on muutettava vastaavasti.
- b) Kirjallisuudesta saatavilla olevien, lääkkeiden yhteisvaikutuksia koskevien tietojen sekä uskottavan vaikutusmekanismin perusteella PRAC katsoo, että syy-yhteys diltiatseemin ja **lomitapidin yhteisvaikutuksen** välillä on ainakin kohtuullisen mahdollinen. PRAC:n johtopäätös oli, että diltiatseemia sisältävien valmisteiden valmistetietoja on muutettava vastaavasti.
- c) Kun otetaan huomioon kirjallisuudesta ja spontaaneista ilmoituksista saatavilla olevat tiedot potilaista, joilla on heikentynyt vasemman kammion toiminta, vaikea bradykardia tai vaikea hypotensio ja joilla munuaisten perfuusion vähentyminen on johtanut **munuaisten vajaatoimintaan**, sekä uskottava vaikutusmekanismi, PRAC katsoo, että syy-yhteys diltiatseemin ja munuaisten perfuusion vähentymisestä johtuvan munuaisten vajaatoiminnan välillä on ainakin kohtuullisen mahdollinen potilailla, joilla on heikentynyt vasemman kammion toiminta, vaikea bradykardia tai vaikea hypotensio. PRAC:n johtopäätös oli, että diltiatseemia sisältävien valmisteiden valmistetietoja on muutettava vastaavasti.
- d) Kun otetaan huomioon kirjallisuudesta ja spontaaneista ilmoituksista saatavilla olevat tiedot, jotka koskevat diltiatseemin **yliannostuksesta** johtuvan hypotension aiheuttamaa **akuutin munuaisvaurion** riskiä, sekä uskottava vaikutusmekanismi, PRAC katsoo, että syy-yhteys diltiatseemin yliannostuksen ja hypotension aiheuttamaan akuutin munuaisvaurion riskin välillä on ainakin kohtuullisen mahdollinen. PRAC:n johtopäätös oli, että diltiatseemia sisältävien valmisteiden valmistetietoja on muutettava vastaavasti.

Tunnustamis- ja hajautetun menettelyn koordinoitiryhmä (CMDh) on yhtä mieltä PRAC:n tekemien päätelmien kanssa.

## Myyntilupien ehtojen muuttamista puoltavat perusteet

Diltiatseemia koskevien tieteellisten päätelmien perusteella CMDh katsoo, että diltiatseemia sisältävien lääkevalmisteiden hyöty-haittasapaino on muuttumaton, mikäli valmistetietoja muutetaan ehdotetulla tavalla.

CMDh:n kanta on, että tämän yksittäisen määräaikaisen turvallisuuskatsauksen piiriin kuuluvien lääkevalmisteiden myyntilupia on muutettava. Siltä osin kuin EU:ssa on tällä hetkellä hyväksytty muitakin diltiatseemia sisältäviä lääkevalmisteita tai jos niitä käsitellään tulevaisuudessa hyväksymismenettelyissä EU:ssa, CMDh suosittelee jäsenmaita/hakijaa/ myyntiluvan haltijoita ottamaan tämän CMDh:n linjauksen asianmukaisesti huomioon.

## **Liite II**

### **Kansallisesti hyväksytyjen lääkkeiden valmistetietoja koskevat muutokset**

Valmistetietojen asianmukaisiin kohtiin tehtävät muutokset (uusi teksti on alleiviivattu ja lihavoitu, poistettu teksti on yliviivattu)

### Valmisteyhteenveto

- Kohta 4.3

Seuraava vasta-aihe on lisättävä:

**Samanaikainen käyttö lomitapidin kanssa (ks. kohta 4.5).**

- Kohta 4.4

Seuraavat varoitukset on lisättävä:

Huolellinen seuranta on tarpeen potilailla, joilla on heikentynyt vasemman kammion toiminta, bradykardia (pahenemisen riski) tai EKG-tutkimuksessa havaittu ensimmäisen asteen eteis-kammiokatkos tai pidentynyt PQ-aika (pahenemisen riski ja harvinaisena täydellisen katkoksen riski).

**Munuaisten perfuusion vähentymisestä johtuneita akuutteja munuaisten vajaatoimintatapauksia on ilmoitettu potilailla, joilla on jokin sydänsairaus, etenkin vasemman kammion toiminnan heikentyminen, vaikea bradykardia tai vaikea hypotensio. Munuaisten toiminnan huolellista seurantaa suositellaan.**

[...]

- Kohta 4.5

Seuraavat yhteisvaikutukset on lisättävä:

Turvallisuuden vuoksi vasta-aiheinen yhdistelmä

[...]

Ivabradiini

Samanaikainen käyttö ivabradiinin kanssa on vasta-aiheista, koska ivabradiini hidastaa syketaajuutta ja diltiatseemi hidastaa sitä entisestään (ks. kohta 4.3).

### **Lomitapidi**

**Diltiatseemi (keskivahva CYP3A4:n estäjä) saattaa suurentaa lomitapidin pitoisuutta plasmassa estämällä CYP3A4:n toimintaa ja siten suurentaa maksaentsyymien nousun riskiä (ks. kohta 4.3).**

[...]

- Kohta 4.8

Seuraava haittavaikutus on lisättävä elinjärjestelmäluokkaan ”Iho ja ihonalainen kudos” esiintymistiheydellä tuntematon:

### **Lupuksen kaltainen oireyhtymä**

- Kohta 4.9

Yliannostuksen oireita käsittelevää kohtaa on muutettava seuraavasti:

Akuutin yliannostuksen mahdollisia kliinisiä vaikutuksia ovat: voimistunut hypotensio, joka johtaa kollapsiin **ja akuuttiin munuaisvaurioon**, sinusbradykardia, johon saattaa liittyä isorytmisen dissosiaatio, sinuspysähdys, eteis-kammiojohtumisen häiriöt ja sydänpysähdys.

## Pakkausseloste

- Kohta 2

Älä ota tätä lääkettä, jos

**sinulla on jo käytössä jokin lomitapidia sisältävä lääke, jota käytetään korkean kolesterolipitoisuuden alentamiseen (ks. kohta ”Muut lääkevalmisteet ja <Kauppanimi>”).**

Muut lääkevalmisteet ja <Kauppanimi>

Älä etenkään ota tätä lääkettä, vaan kerro lääkärille, jos käytät

**lomitapidia sisältävää lääkettä kolesterolipitoisuuden alentamiseen. Diltiatseemi saattaa suurentaa lomitapidin pitoisuutta, mikä saattaa suurentaa maksaan liittyvien haittavaikutusten todennäköisyyttä ja vaikeusastetta.**

Varoitukset ja varotoimet

Keskustele lääkärin tai apteekkihenkilökunnan kanssa ennen kuin otat <Kauppanimi>-valmistetta

**jos sinulla on aiemmin todettu sydämen vajaatoiminta tai sinulla on äskettäin ilmennyt hengenahdistusta, hidasta sydämen sykettä tai matalaa verenpainetta. Joillakin potilailla on tällaisissa tapauksissa ilmoitettu munuaisten vajaatoimintaa, joten lääkärin saattaa olla tarpeen seurata munuaistesi toimintaa.**

- Kohta 3

Jos otat enemmän <Kauppanimi>-valmistetta kuin sinun pitäisi

Jos otat enemmän tabletteja kuin sinun pitäisi, ota välittömästi yhteys lääkäriin tai mene sairaalan päivystykseen. Ota lääkepakkaus mukaasi. Näin lääkäri tietää, mitä olet ottanut. Yliannostuksella saattaa olla seuraavia vaikutuksia: huimauksen tai heikotuksen tunne, näön hämärtyminen, rintakipu, hengenahdistus, pyörtyminen, epätavallisen nopea tai hidas syke, puheen puuroutuminen, sekavuus, **munuaisten toiminnan heikentyminen**, kooma ja äkkikuolema.

- Kohta 4

Mahdolliset haittavaikutukset

Tuntematon: saatavissa oleva tieto ei riitä esiintyvyyden arviointiin

**Tila, jossa elimistön puolustusjärjestelmä hyökkää tervettä kudosta vastaan ja aiheuttaa oireita kuten nivelten turpoamista, väsymystä ja ihottumaa (tätä kutsutaan ”lupuksen kaltaiseksi oireyhtymäksi”).**

### **Liite III**

#### **Tämän lausunnon toteuttamisaikataulu**

## Tämän lausunnon toteuttamisaikataulu

CMDh:n lausunnon hyväksyminen:	CMDh:n kokous tammikuu 2023
Lausunnon liitteiden käännösten toimittaminen kansallisille toimivaltaisille viranomaisille:	12.03.2023
Lausunnon täytäntöönpano jäsenvaltioissa (myyntiluvan haltijan on toimitettava muutoshakemus):	11.05.2023