

## **Annexe I**

**Conclusions scientifiques et motifs de la modification des termes de la/des autorisation(s)  
de mise sur le marché**

## Conclusions scientifiques

Compte tenu du rapport d'évaluation du PRAC relatif aux PSUR concernant le diltiazem, les conclusions scientifiques sont les suivantes :

- a) Au vu des données disponibles sur le **syndrome de type lupus** issues de la littérature et des rapports spontanés incluant dans certains cas une relation temporelle étroite et un arrêt positif, le comité de pharmacovigilance et d'évaluation des risques des médicaments (PRAC) considère qu'une relation de causalité entre le diltiazem et le syndrome de type lupus est au moins une possibilité raisonnable. Le PRAC a conclu que les informations sur les produits contenant diltiazem devaient être modifiées en conséquence.
- b) Au vu des données disponibles sur l'interaction médicamenteuse issues de la littérature, et au vu d'un mécanisme d'action plausible, le PRAC considère qu'une relation de causalité entre le diltiazem et l'interaction médicamenteuse **(IM) avec le lomitapide** est au moins une possibilité raisonnable. Le PRAC a conclu que les informations sur les produits contenant diltiazem devaient être modifiées en conséquence.
- c) Au vu des données disponibles sur l'**insuffisance rénale** secondaire à une diminution de la perfusion rénale chez les patients ayant une fonction ventriculaire gauche réduite, bradycardie sévère ou hypotension sévère issues de la littérature, de rapports spontanés et au vu d'un mécanisme d'action plausible, le PRAC considère qu'une relation de causalité entre le diltiazem et l'insuffisance rénale secondaire à une diminution de la perfusion rénale chez les patients ayant une fonction ventriculaire gauche réduite, une bradycardie sévère ou une hypotension sévère est au moins une possibilité raisonnable. Le PRAC a conclu que les informations sur les produits contenant diltiazem devaient être modifiées en conséquence.
- d) Au vu des données disponibles sur le risque d'**insuffisance rénale aiguë** secondaire à une hypotension avec **surdosage** de diltiazem issues de la littérature, de rapports spontanés et au vu d'un mécanisme d'action plausible, le PRAC considère qu'une relation de causalité entre le surdosage de diltiazem et le risque d'insuffisance rénale aiguë secondaire à une hypotension est au moins une possibilité raisonnable. Le PRAC a conclu que les informations sur les produits contenant diltiazem devaient être modifiées en conséquence.

Le CMDh approuve les conclusions scientifiques formulées par le PRAC.

## Motifs de la modification des termes de la/des autorisation(s) de mise sur le marché

Sur la base des conclusions scientifiques relatives au diltiazem, le CMDh estime que le rapport bénéfice-risque du/des médicament(s) contenant le diltiazem demeure inchangé, sous réserve des modifications proposées des informations sur le produit.

Le CMDh est parvenu à la conclusion selon laquelle l'autorisation/les autorisation(s) de mise sur le marché des produits, dans le cadre de cette évaluation unique sur les PSUR, doit/doivent être modifiées. Dans la mesure où d'autres médicaments contenant du diltiazem sont actuellement autorisés dans l'UE ou sont susceptibles de faire l'objet de procédures d'autorisation dans l'UE à l'avenir, le CMDh recommande que les Etats membres concernés et le demandeur/titulaire de l'AMM tiennent compte de la position du CMDh.

## **Annexe II**

**Modifications apportées aux informations sur le produit du ou des médicament(s)  
autorisé(s) au niveau national**

**Modifications à apporter aux rubriques concernées des informations sur le produit** (le nouveau texte **est souligné et en gras**, le texte supprimé est barré)

#### **Résumé des caractéristiques du produit**

- Rubrique 4.3

Une contre-indication doit être ajoutée comme suit :

**Utilisation en association avec le lomitapide (voir rubrique 4.5).**

- Rubrique 4.4

Une mise en garde doit être ajoutée comme suit :

Une surveillance doit être exercée chez les patients présentant une altération de la fonction ventriculaire gauche, une bradycardie (risque de majoration), un bloc auriculo-ventriculaire du 1er degré à l'électrocardiogramme (risque de majoration et, exceptionnellement de bloc complet).

**Des cas d'insuffisance rénale aiguë secondaire à une diminution de la perfusion rénale ont été rapportés chez des patients atteints d'une maladie cardiaque existante, en particulier une fonction ventriculaire gauche réduite, une bradycardie sévère ou une hypotension sévère. Une surveillance étroite de la fonction rénale est conseillée.**

[...]

- Rubrique 4.5

Les interactions doivent être ajoutées comme suit :

Associations contre-indiquées

[...]

Ivabradine

L'association avec l'ivabradine est contre-indiquée en raison du risque supplémentaire de diminution de la fréquence cardiaque du diltiazem avec l'ivabradine (voir rubrique 4.3).

#### **Lomitapide**

**Le diltiazem (un inhibiteur modéré du CYP3A4) peut augmenter les concentrations plasmatiques du lomitapide par inhibition du CYP3A4 entraînant un risque augmenté d'élévation des enzymes hépatiques (voir rubrique 4.3).**

[...]

- Rubrique 4.8

La réaction indésirable suivante doit être ajoutée sous la classe de système d'organes (*System organ class*, SOC) Affections de la peau et du tissu sous-cutané avec une fréquence « indéterminée » :

#### **Syndrome de type lupus**

- Rubrique 4.9

Les signes et symptômes de surdosage doivent être modifiés comme suit :

Le tableau clinique de l'intoxication aiguë massive peut comporter une hypotension marquée pouvant aller jusqu'au collapsus **et à l'insuffisance rénale aiguë**, une bradycardie sinusale avec ou sans dissociation isorythmique, un arrêt sinusal, des troubles de la conduction auriculo-ventriculaire, un arrêt cardiaque.

## Notice

- Rubrique 2

Ne prenez jamais X :

**Si vous prenez déjà un médicament contenant du lomitapide utilisé pour le traitement d'un taux élevé de cholestérol (voir paragraphe : « Autres médicaments et X »).**

Autres médicaments et X

En particulier, ne prenez pas ce médicament et prévenez votre médecin si vous prenez :

**Médicaments contenant du lomitapide utilisés pour le traitement des taux élevés de cholestérol. Le diltiazem peut augmenter la concentration du lomitapide, ce qui peut entraîner une augmentation de la probabilité et de la sévérité des effets indésirables hépatiques.**

Avertissements et précautions

Adressez-vous à votre médecin ou pharmacien avant de prendre X

**Si vous présentez des antécédents d'insuffisance cardiaque, des difficultés respiratoires nouvelles, un rythme cardiaque bas ou une pression artérielle basse. Étant donné que des cas de lésions rénales chez des patients atteints de telles affections ont été signalés, votre médecin pourrait devoir surveiller votre fonction rénale.**

- Rubrique 3

Si vous avez pris plus de X que vous n'auriez dû :

Si vous avez pris plus de comprimés que vous n'auriez dû, prévenez un médecin ou rendez-vous immédiatement au service des urgences d'un hôpital. Emportez la boîte de médicament avec vous. Cela permet au médecin de savoir ce que tu as pris. Les effets suivants peuvent survenir : sensation vertigineuse ou faiblesse, vision trouble, douleur thoracique, essoufflement, évanouissement, battements cardiaques anormalement rapides ou lents, dysarthrie, confusion, **diminution de la fonction rénale**, coma et mort subite.

- Rubrique 4

Quels sont les effets indésirables éventuels?

Fréquence indéterminée : ne peut être estimée sur la base des données disponibles

**Une affection dans laquelle le système de défense de l'organisme attaque les tissus normaux causant des symptômes tels que le gonflement de l'articulation, fatigue et éruptions cutanées (appelée syndrome de type lupus).**

**Annexe III**

**Calendrier de mise en œuvre de cet avis**

### Calendrier de mise en œuvre de cet avis

Adoption de l'avis du CMDh :	Réunion du CMDh de Janvier 2023
Transmission des traductions des annexes de l'avis aux autorités nationales compétentes :	12/03/2023
Mise en œuvre de l'avis par les États membres (soumission de la modification par le titulaire de l'autorisation de mise sur le marché) :	11/05/2023