

Prilog I.

Znanstveni zaključci i razlozi za izmjenu uvjeta odobrenja za stavljanje lijeka u promet

Znanstveni zaključci

Uzimajući u obzir PRAC-ovo izvješće o ocjeni periodičkog(ih) izvješća o neškodljivosti lijeka (PSUR) za diltiazem, znanstveni zaključci su sljedeći:

- a) U svjetlu dostupnih podataka o **sindromu sličnom lupusu** iz literature i spontanijh izvješća, uključujući u nekim slučajevima blisku vremensku povezanost i pozitivan *de-challenge*, PRAC smatra da je uzročna veza između diltiazema i sindroma sličnog lupusu barem razumna mogućnost. PRAC je zaključio da informacije o lijeku za lijekove koji sadrže diltiazem trebaju biti u skladu s tim izmijenjene.
- b) S obzirom na dostupne podatke o interakciji lijek-lijek iz literature i s obzirom na vjerojatan mehanizam djelovanja, PRAC smatra da je uzročna veza između diltiazema i **interakcije lijek-lijek** (engl. drug-drug interaction, DDI) s **lomitapidom** barem razumna mogućnost. PRAC je zaključio da informacije o lijeku za lijekove koji sadrže diltiazem trebaju biti u skladu s tim izmijenjene.
- c) S obzirom na dostupne podatke o **zatajenju bubrega** kao posljedice smanjene bubrežne perfuzije u bolesnika sa smanjenom funkcijom lijeve klijetke, teškom bradikardijom ili teškom hipotenzijom iz literature, spontanijh izvješća i s obzirom na vjerojatan mehanizam djelovanja, PRAC smatra da je uzročna veza između diltiazema i zatajenja bubrega kao posljedice smanjene bubrežne perfuzije u bolesnika sa smanjenom funkcijom lijeve klijetke, teškom bradikardijom ili teškom hipotenzijom barem razumna mogućnost. PRAC je zaključio da informacije o lijeku za lijekove koji sadrže diltiazem trebaju biti u skladu s tim izmijenjene.
- d) S obzirom na dostupne podatke o riziku od **akutne ozljede bubrega** kao posljedice hipotenzije zbog **predoziranja** diltiazemom iz literature, spontanijh izvješća i s obzirom na vjerojatan mehanizam djelovanja, PRAC smatra da je uzročna veza između predoziranja diltiazemom i rizika od akutne ozljede bubrega kao posljedice hipotenzije barem razumna mogućnost. PRAC je zaključio da informacije o lijeku za lijekove koji sadrže diltiazem trebaju biti u skladu s tim izmijenjene.

CMDh je suglasan sa znanstvenim zaključcima koje je donio PRAC.

Razlozi za izmjenu uvjeta odobrenja za stavljanje lijeka u promet

Na temelju znanstvenih zaključaka za diltiazem, CMDh smatra da je omjer koristi i rizika lijeka(ova) koji sadrži(e) diltiazem nepromijenjen, uz predložene izmjene informacija o lijeku.

Stajalište je CMDh-a da je potrebna izmjena odobrenja za stavljanje lijeka u promet za lijekove u sklopu ove jedinstvene ocjene PSUR-a. CMDh je preporučio da države članice i podnositelji zahtjeva/nositelji odobrenja za stavljanje lijeka u promet na koje se to odnosi, uzmu u obzir ovo stajalište CMDh-a za dodatne lijekove koji sadrže diltiazem trenutno odobrene u EU-u ili koji će biti predmetom budućeg postupka odobravanja u EU-u.

Prilog II.

Izmjene informacija o lijeku nacionalno odobrenog(ih) lijeka(ova)

Izmjene koje treba unijeti u odgovarajuće dijelove informacija o lijeku (novi tekst je podcrtan i podebljan, obrisani tekst je ~~preertan~~)

Sažetak opisa svojstava lijeka

- Dio 4.3

Potrebno je dodati kontraindikaciju kako slijedi:

Istodobna primjena s lomitapidom (vidjeti dio 4.5).

- Dio 4.4

Upozorenja treba dodati kako slijedi:

Potrebno je pažljivo nadzirati bolesnike sa smanjenom funkcijom lijeve klijetke, bradikardijom (rizik od egzacerbacije) ili s AV blokom prvog stupnja ili produljenim PR intervalom otkrivenim na elektrokardiogramu (rizik od egzacerbacije i rijetko, potpunog bloka).

Zabilježeni su slučajevi akutnog zatajenja bubrega kao posljedice smanjene bubrežne perfuzije u bolesnika s postojećom srčanom bolešću, osobito sa smanjenom funkcijom lijeve klijetke, teškom bradikardijom ili teškom hipotenzijom. Savjetuje se pažljivo praćenje bubrežne funkcije.

[...]

- Dio 4.5

Interakcije je potrebno dodati kako slijedi:

Kombinacija kontraindicirana zbog sigurnosnih razloga

[...]

Ivabradin

Istovremena upotreba s ivabradinom je kontraindicirana zbog dodatnog učinka diltiazema na smanjenje srčane frekvencije pored učinka ivabradina (vidjeti dio 4.3)

Lomitapid

Diltiazem (umjereni inhibitor CYP3A4) može povećati koncentraciju lomitapida u plazmi putem inhibicije CYP3A4 što dovodi do povećanog rizika od povišenja jetrenih enzima (vidjeti dio 4.3).

[...]

- Dio 4.8

Sljedeću nuspojavu treba dodati pod klasifikaciju organskih sustava Poremećaji kože i potkožnog tkiva s nepoznatom učestalošću:

Sindrom sličan lupusu

- Dio 4.9

Znakove i simptome predoziranja potrebno je izmijeniti kako slijedi:

Klinički učinci akutnog predoziranja mogu uključivati izraženu hipotenziju koja dovodi do kolapsa i **akutne ozljede bubrega**, sinusne bradikardije sa ili bez izoritmičke disocijacije, sinusnog zastoja, poremećaja atrioventrikularnog provođenja i srčanog zastoja.

Uputa o lijeku

- Dio 2

Nemojte uzimati ovaj lijek ako:

Već uzimate lijek koji sadrži lomitapid, koji se koristi za liječenje visokih razina kolesterola (pogledajte dio: Drugi lijekovi i <naziv lijeka>).

Drugi lijekovi i <naziv lijeka>

Osobito, nemojte uzimati ovaj lijek i obavijestite svog liječnika ako uzimate:

Lijekove koji sadrže lomitapid, koji se koristi za liječenje visokih razina kolesterola. Diltiazem može povećati koncentraciju lomitapida, što može dovesti do povećanja vjerojatnosti i težine nuspojava povezanih s jetrom.

Upozorenja i mjere opreza

Obratite se Vašem liječniku ili ljekarniku prije nego uzmete <naziv lijeka>

Ako u povijesti bolesti imate zatajenje srca, novonastali nedostatak zraka, usporene otkucaje srca ili nizak krvni tlak. Budući da su prijavljeni slučajevi oštećenja bubrega u bolesnika s takvim stanjima, liječnik će Vam možda trebati pratiti funkciju bubrega.

- Dio 3

Ako uzmete više <naziv lijeka> nego što ste trebali

Ako uzmete više tableta nego što ste trebali, obavijestite liječnika ili odmah otidite na odjel hitne pomoći. Ponesite pakiranje lijeka sa sobom. To je kako bi liječnik znao što ste uzeli. Mogu se javiti sljedeći učinci: osjećaj vrtoglavice ili slabosti, zamagljen vid, bol u prsima, otežano disanje, nesvjestica, neuobičajeno brzi ili spori otkucaji srca, nejasan govor, smetenost, **smanjena funkcija bubrega**, koma i iznenadna smrt.

- Dio 4

Moguće nuspojave

Nepoznato: učestalost se ne može procijeniti na temelju dostupnih podataka

Stanje u kojem tjelesni obrambeni sustav napada normalno tkivo uzrokujući simptome kao što su otečeni zglobovi, umor i osip (naziva se "sindrom sličan lupusu").

Prilog III.

Raspored provedbe ovog stajališta

Raspored provedbe ovog stajališta

Usvajanje stajališta CMDh-a:	Sastanak CMDh-a u siječnju 2023.
Dostava prijevoda priloga stajalištu nadležnim nacionalnim tijelima:	12. ožujak 2023.
Provedba stajališta u državama članicama (nositelj odobrenja za stavljanje lijeka u promet predaje izmjenju):	11. svibanj 2023.