

I. melléklet

**Tudományos következtetések és a forgalomba hozatali engedély(ek) feltételeit érintő
módosítások indoklása**

Tudományos következtetések

Figyelembe véve a Farmakovigilancia Kockázatértékelő Bizottságnak (PRAC) a diltiazemre vonatkozó időszakos gyógyszerbiztonsági jelentéssel/jelentésekkel (PSUR) kapcsolatos értékelő jelentését, a tudományos következtetések az alábbiak:

- a) A **lupus-szerű szindrómára** vonatkozó, szakirodalomból és spontán jelentésekből származó, rendelkezésre álló adatok, köztük néhány szoros időbeni összefüggést, valamint pozitív de-challenge-t mutató eset alapján, a PRAC-nak az a véleménye, hogy az ok-okozati összefüggés a diltiazem és a lupus-szerű szindróma között legalábbis egy észszerű lehetőség. A PRAC úgy határozott, hogy a diltiazemet tartalmazó gyógyszerek kísérőiratait ennek megfelelően módosítani kell.
- b) A gyógyszerkölsönhatásra vonatkozó, szakirodalomból származó, rendelkezésre álló adatok, valamint a lehetséges hatásmechanizmus alapján, a PRAC-nak az a véleménye, hogy az ok-okozati összefüggés a diltiazem és a **lomitapid** közötti **gyógyszerkölsönhatás** esetén legalábbis észszerű lehetőség. A PRAC arra a következtetésre jutott, hogy a diltiazemet tartalmazó gyógyszerek kísérőiratait ennek megfelelően módosítani kell.
- c) A csökkent balmra-funkció, súlyos bradycardia vagy súlyos hypotensio miatt csökkent renalis perfusio okozta szekunder **veseelégtelenség**re vonatkozó, szakirodalomból és spontán jelentésekből származó, rendelkezésre álló adatok, valamint a lehetséges hatásmechanizmus alapján a PRAC-nak az a véleménye, hogy az ok-okozati összefüggés a diltiazem és a csökkent balmra-funkció, súlyos bradycardia vagy súlyos hypotensio miatt csökkent renalis perfusio okozta veseelégtelenség között legalábbis észszerű lehetőség. A PRAC arra a következtetésre jutott, hogy a diltiazemet tartalmazó gyógyszerek kísérőiratait ennek megfelelően módosítani kell.
- d) A diltiazem-**túladagolás** okozta alacsony vérnyomás miatti **akut vesekárosodás** kockázatára vonatkozó, szakirodalomból és spontán jelentésekből származó, rendelkezésre álló adatok, valamint a lehetséges hatásmechanizmus alapján a PRAC-nak az a véleménye, hogy az ok-okozati összefüggés a diltiazem-túladagolás és az alacsony vérnyomás okozta akut vesekárosodás kockázata között legalábbis egy észszerű lehetőség. A PRAC arra a következtetésre jutott, hogy a diltiazemet tartalmazó gyógyszerek kísérőiratait ennek megfelelően módosítani kell.

A CMDh egyetért a PRAC tudományos következtetéseivel.

A forgalomba hozatali engedély(ek) feltételeit érintő módosítások indoklása

A diltiazemre vonatkozó tudományos következtetések alapján a CMDh-nak az a véleménye, hogy a diltiazem hatóanyagot tartalmazó gyógyszer(ek) előny-kockázat profilja változatlan, feltéve, hogy a kísérőiratokat a javasoltaknak megfelelően módosítják.

A CMDh állásfoglalása szerint az ezen PSUR-értékelés hatálya alá tartozó gyógyszerek forgalomba hozatali engedélyét/engedélyeit módosítani kell. Amennyiben vannak olyan további, diltiazemet tartalmazó gyógyszerek, amelyeket a közelmúltban engedélyeztek, illetve a jövőben engedélyezési eljárás tárgyát képezik az EU-ban, a CMDh javasolja, hogy az érintett tagállamok és a kérelmező/forgalomba hozatali engedély jogosultjai kellőképpen vegyék figyelembe a CMDh álláspontját.

II. melléklet

A nemzeti szinten engedélyezett gyógyszer(ek) kísérőiratainak módosításai

A kísérőiratok vonatkozó pontjaiba bevezetendő módosítások (az új szöveg aláhúzva és vastag betűvel kiemelve, a törölt szöveg áthúzva)

Alkalmazási előírás

- 4.3 pont

Az ellenjavallatok pontot ki kell egészíteni az alábbival:

Lomitapid egyidejű alkalmazása (lásd 4.5 pont)

- 4.4 pont

A különleges figyelmeztetések és az alkalmazással kapcsolatos óvintézkedések pontot ki kell egészíteni az alábbiakkal:

Szoroson ellenőrizni kell azokat a betegeket, akiknél csökkent baltamra-funkció, bradycardia (a kiújulás kockázata) vagy az elektrokardiogrammon észlelt I. fokú AV-blokk vagy megnyúlt PR-távolság (kiújulás és ritkán komplett blokk kockázata) áll fenn.

Csökkent renális perfusio okozta szekunder akut veseelégtelenség eseteit jelentették olyan betegeknél, akiknél szívbetegség, különösen csökkent baltamra-funkció, súlyos bradycardia vagy súlyos hypotensio állt fenn. Ajánlott a vesefunkció szoros monitorozása.

[...]

- 4.5 pont

A gyógyszerkölcsonhatások és egyéb interakciók pontot ki kell egészíteni az alábbiakkal:

Egyidejű alkalmazásuk biztonságossági okokból kontraindikált

[...]

Ivabradin

Ivabradinnal történő egyidejű alkalmazása ellenjavallt a diltiazem további szívfrekvencia-csökkentő hatás miatt (lásd 4.3 pont).

Lomitapid

A (közepesen erős CYP3A4-inhibitor) diltiazem a CYP3A4 gátlása által növelheti a lomitapid plazmaszintjét, ami fokozza a májenzimszintek emelkedésének kockázatát (lásd 4.3 pont).

[...]

- 4.8 pont

Az alábbi mellékhatással ki kell egészíteni „A bőr és a bőr alatti szövet betegségei és tünetei” szervrendszeri kategóriát „nem ismert” gyakorisággal:

Lupus-szerű szindróma

- 4.9 pont

A túladagolás jeleit és tüneteit az alábbiakkal kell kiegészíteni:

Az akut túladagolás klinikai hatásai közé tartozhatnak a súlyos hypotensio, mely ájuláshoz **és akut vesekárosodáshoz**, izoritmusos disszociációval vagy a nélkül fellépő sinusbradycardiához, sinuseálláshoz, atrioventricularis ingerületvezetési zavarokhoz és a szívmegálláshoz vezet.

Betegtájékoztató

- 2. pont

Ne szedje ezt a gyógyszert:

Ha már lomitapid hatóanyagú gyógyszert szed a magas koleszterinszint kezelésére (lásd „Egyéb gyógyszerek és a(z) <Termék neve>” pont).

Egyéb gyógyszerek és a(z) <Termék neve>

Különösen akkor ne szedje ezt a gyógyszert és tájékoztassa kezelőorvosát, ha az alábbi gyógyszereket szedi:

Lomitapid hatóanyagú gyógyszert a magas koleszterinszint kezelésére. A diltiazem növelheti a lomitapid szintjét a vérben, ami fokozhatja a májjal kapcsolatos mellékhatások valószínűségét és súlyosbíthatja is azokat.

Figyelmeztetések és óvintézkedések

A(z) <Termék neve> szedése előtt beszéljen kezelőorvosával vagy gyógyszerészével

Ha korábban már jelentkezett Önnél szívelégtelenség, újonnan kialakult nehézlégzés, lassú szívverés vagy alacsony vérnyomás. Mivel az ilyen tünetek fennállásakor vesekárosodás eseteit jelentették, kezelőorvosa ellenőrizheti az Ön veseműködését.

- 3. pont

Ha az előírtnál több <Termék neve> -t vett be

Ha az előírtnál több tablettát vett be, azonnal keresse fel kezelőorvosát vagy az orvosi ügyeletet. Vigye magával a bevett gyógyszer dobozát azért, hogy az orvos tudja, hogy Ön milyen gyógyszert szedett. A túladagolás tünetei a következők lehetnek: szédülés vagy gyengeség, homályos látás, mellkasi fájdalom, nehézlégzés, ájulás, szokatlanul gyors vagy lassú szívverés, elkent beszéd, zavartság, **vesekárosodás**, kóma, és hirtelen halál.

- 4. pont

Lehetséges mellékhatások

Nem ismert (a gyakoriság a rendelkezésre álló adatokból nem állapítható meg)

Olyan állapot, amelynél a szervezet védekezőrendszere megtámadja az ép szöveteket, olyan tüneteket okozva, mint az ízületi duzzanat, a fáradtságérzés vagy a bőrkiütés (lupuszerű szindróma)

III. melléklet

Ütemterv az álláspont végrehajtásához

Ütemterv az álláspont végrehajtásához

A CMDh álláspont elfogadása:	2023. januári CMDh ülés
Az álláspont lefordított mellékleteinek a továbbítása a nemzeti illetékes hatóságokhoz:	2023.03.12.
Az álláspont tagállamok általi végrehajtása (a módosítás benyújtása a forgalomba hozatali engedély jogosultja által):	2023.05.11.