

Allegato I

**Conclusioni scientifiche e motivazioni per la variazione dei termini delle autorizzazioni
all'immissione in commercio**

Conclusioni scientifiche

Tenendo conto della valutazione del Comitato per la valutazione dei rischi in farmacovigilanza (*Pharmacovigilance and Risk Assessment Committee, PRAC*) dei Rapporti periodici di aggiornamento sulla sicurezza (*Periodic Safety Update Report, PSUR*) per diltiazem, le conclusioni scientifiche sono le seguenti:

- a) Alla luce dei dati disponibili sulla **sindrome lupus-simile** provenienti dalla letteratura e dalle segnalazioni spontanee, tra cui in alcuni casi una stretta relazione temporale e una risposta positiva (scomparsa dei sintomi) alla sospensione della somministrazione (*de-challenge* positivo), il PRAC ritiene almeno ragionevole la possibilità che vi sia una relazione causale tra diltiazem e sindrome lupus-simile. Il PRAC ha concluso che le informazioni sul medicinale dei medicinali contenenti diltiazem devono essere modificate di conseguenza.
- b) Alla luce dei dati disponibili sull'interazione farmaco-farmaco provenienti dalla letteratura ed in considerazione di un meccanismo d'azione plausibile, il PRAC ritiene almeno ragionevole la possibilità che vi sia una relazione causale tra il diltiazem e l'interazione farmaco-farmaco (***drug-drug interaction, DDI***) con la **lomitapide**. Il PRAC ha concluso che le informazioni sul medicinale dei medicinali contenenti diltiazem devono essere modificate di conseguenza.
- c) Alla luce dei dati disponibili sull'**insufficienza renale secondaria** ad una riduzione della perfusione renale in pazienti con ridotta funzione ventricolare sinistra, bradicardia grave o ipotensione grave provenienti dalla letteratura, segnalazioni spontanee ed in considerazione di un meccanismo d'azione plausibile, il PRAC ritiene almeno ragionevole la possibilità che vi sia una relazione causale tra il diltiazem e l'insufficienza renale secondaria ad una riduzione della perfusione renale in pazienti con ridotta funzione ventricolare sinistra, bradicardia grave o ipotensione grave. Il PRAC ha concluso che le informazioni sul medicinale dei medicinali contenenti diltiazem devono essere modificate di conseguenza.
- d) Alla luce dei dati disponibili sul rischio di **danno renale acuto** secondario ad ipotensione con sovradosaggio di diltiazem, provenienti dalla letteratura, dalle segnalazioni spontanee e in considerazione di un meccanismo d'azione plausibile, il PRAC ritiene almeno ragionevole la possibilità che vi sia una relazione causale tra il sovradosaggio di diltiazem e il rischio di danno renale acuto secondario a ipotensione. Il PRAC ha concluso che le informazioni sul medicinale dei medicinali contenenti diltiazem devono essere modificate di conseguenza.

Il Comitato per le procedure di mutuo riconoscimento e decentrate (*Co-ordination group for Mutual recognition and Decentralised procedures - human, CMDh*) concorda con le conclusioni scientifiche del PRAC.

Motivazioni per la variazione dei termini delle autorizzazioni all'immissione in commercio

Sulla base delle conclusioni scientifiche su diltiazem il CMDh ritiene che il rapporto beneficio/rischio dei medicinali contenenti diltiazem sia invariato fatte salve le modifiche proposte alle informazioni sul medicinale.

Il CMDh raccomanda la variazione dei termini delle autorizzazioni all'immissione in commercio dei medicinali oggetto di questa valutazione unica degli PSUR. Nella misura in cui altri medicinali contenenti diltiazem fossero attualmente autorizzati o fossero oggetto di future procedure di autorizzazione nella UE, il CMDh raccomanda che gli Stati Membri coinvolti e i richiedenti/titolari delle autorizzazioni all'immissione in commercio tengano nella dovuta considerazione il presente parere del CMDh.

Allegato II

Modifiche alle informazioni sul medicinale dei medicinali autorizzati a livello nazionale

Modifiche da inserire nei paragrafi pertinenti delle informazioni sul medicinale (testo nuovo **sottolineato e in grassetto**, testo eliminato ~~barrato~~)

Riassunto delle caratteristiche del prodotto

- Paragrafo 4.3

Deve essere aggiunta una controindicazione come segue:

Uso concomitante con lomitapide (vedere paragrafo 4.5).

- Paragrafo 4.4

Deve essere aggiunta un'avvertenza come segue:

È necessario un attento monitoraggio nei pazienti con ridotta funzionalità del ventricolo sinistro, bradicardia (rischio di esacerbazione) o con blocco atrio-ventricolare (AV) di primo grado o intervallo PR prolungato evidenziato dall'elettrocardiogramma (rischio di esacerbazione e, raramente, di blocco completo).

Casi di insufficienza renale acuta secondaria ad una ridotta perfusione renale sono stati segnalati in pazienti con patologie cardiache esistenti, in particolare con ridotta funzionalità del ventricolo sinistro, bradicardia grave o grave ipotensione. Si consiglia un attento monitoraggio della funzionalità renale.

[...]

- Paragrafo 4.5

Deve essere aggiunta un'interazione come segue:

Associazioni controindicate per ragioni di sicurezza

[...]

Ivabradina

L'uso concomitante con ivabradina è controindicato a causa di un effetto additivo di riduzione della frequenza cardiaca di diltiazem in aggiunta a quello della ivabradina (vedere paragrafo 4.3).

Lomitapide

Il diltiazem (un moderato inibitore del CYP3A4) può aumentare le concentrazioni plasmatiche di lomitapide attraverso l'inibizione del CYP3A4, con conseguente aumento del rischio di innalzamento degli enzimi epatici (vedere paragrafo 4.3).

[...]

- Paragrafo 4.8

La seguente reazione avversa deve essere aggiunta alla classificazione per sistemi e organi (*System Organ Class*, SOC) "Patologie della cute e del tessuto sottocutaneo" con frequenza "non nota":

Sindrome lupus-simile

- Paragrafo 4.9

I segni e i sintomi di sovradosaggio devono essere modificati come segue:

Gli effetti clinici del sovradosaggio acuto possono includere grave ipotensione, fino al collasso e **danno renale acuto**, bradicardia sinusale con o senza dissociazione isoritmica, arresto sinusale, disturbi della conduzione atrioventricolare e arresto cardiaco.

Foglio illustrativo

- Paragrafo 2

Non prenda questo medicinale se:

se sta usando un medicinale contenente lomitapide, utilizzata per il trattamento di alti livelli di colesterolo (vedere il paragrafo “Altri medicinali e <nome del prodotto>”).

Altri medicinali e <nome del prodotto>

In particolare, non usi questo medicinale e informi il medico se sta prendendo:

medicinali che contengono lomitapide, usata per trattare alti livelli di colesterolo. Diltiazem può aumentare la concentrazione della lomitapide, che può portare ad un aumento della probabilità e gravità degli effetti indesiderati correlati al fegato.

Avvertenze e precauzioni

Si rivolga al medico o al farmacista prima di prendere <nome del prodotto>

Se ha una storia di insufficienza cardiaca, insolita mancanza di respiro, battito cardiaco lento o bassa pressione arteriosa. Sono stati segnalati casi di danno renale in pazienti con tali condizioni, il medico potrebbe dover monitorare la funzionalità renale.

- Paragrafo 3

Se prende più <nome del prodotto> di quanto deve

Se ha assunto più compresse del dovuto, informi il medico o si rivolga al pronto soccorso dell'ospedale più vicino. Portate con voi la confezione del farmaco. In questo modo il medico saprà cosa avete preso. Possono verificarsi i seguenti effetti: sensazione di vertigine o debolezza, visione offuscata, dolore toracico, respiro affannoso, svenimento, battito cardiaco insolitamente veloce o lento, linguaggio confuso, confusione, **riduzione della funzionalità renale**, coma e morte improvvisa.

- Paragrafo 4

Possibili effetti indesiderati

Non nota: non è possibile stimare la frequenza con i dati disponibili.

Una condizione in cui il sistema di difesa dell'organismo attacca i tessuti normali causando sintomi come gonfiore delle articolazioni, stanchezza ed eruzioni cutanee (chiamata "sindrome lupus-simile").

Allegato III

Tempistica per l'attuazione del presente parere

Tempistica per l'attuazione del presente parere

Adozione del parere del CMDh:	riunione del CMDh di gennaio 2023
Trasmissione delle traduzioni degli allegati del parere alle autorità nazionali competenti:	12/03/2023
Attuazione del parere da parte degli Stati membri (presentazione della variazione da parte del titolare dell'autorizzazione all'immissione in commercio):	11/05/2023