

## **Bijlage I**

**Wetenschappelijke conclusies en redenen voor de wijziging van de voorwaarden van de vergunning(en) voor het in de handel brengen**

## Wetenschappelijke conclusies

Rekening houdend met het beoordelingsrapport van het Risicobeoordelingscomité voor geneesmiddelenbewaking (PRAC) over de periodieke veiligheidsupdate(s) (PSUR('s)) voor diltiazem, heeft de CMD(h) de volgende wetenschappelijke conclusies getrokken:

- a) Gezien de beschikbare gegevens over **lupusachtig syndroom** in de literatuur en spontane meldingen, met in sommige gevallen een nauwe tijdsrelatie en een positieve de-challenge, beschouwt het PRAC een oorzakelijk verband tussen diltiazem en lupusachtig syndroom als ten minste een redelijke mogelijkheid. Het PRAC heeft geconcludeerd dat de productinformatie van producten die diltiazem bevatten, dienovereenkomstig moet worden aangepast.
- b) Gezien de beschikbare gegevens over de geneesmiddelinteractie in de literatuur en met het oog op een plausibel werkingsmechanisme, beschouwt het PRAC een oorzakelijk verband tussen diltiazem en de **geneesmiddelinteractie met lomitapide** als ten minste een redelijke mogelijkheid. Het PRAC heeft geconcludeerd dat de productinformatie van producten die diltiazem bevatten, dienovereenkomstig moet worden aangepast.
- c) Gezien de beschikbare gegevens over **nierfalen** secundair aan een verminderde nierperfusie bij patiënten met verminderde linkerventrikelfunctie, ernstige bradycardie of ernstige hypotensie, in de literatuur en uit spontane meldingen en met het oog op een plausibel werkingsmechanisme, beschouwt het PRAC een oorzakelijk verband tussen diltiazem en nierfalen secundair aan een verminderde renale perfusie bij patiënten met verminderde linkerventrikelfunctie, ernstige bradycardie of ernstige hypotensie als ten minste een redelijke mogelijkheid. Het PRAC heeft geconcludeerd dat de productinformatie van producten die diltiazem bevatten dienovereenkomstig moet worden aangepast.
- d) Gezien de beschikbare gegevens over het risico op **acuut nierletsel** secundair aan hypotensie door een **overdosis** diltiazem in de literatuur en uit spontane meldingen en met het oog op een plausibel werkingsmechanisme, beschouwt het PRAC een oorzakelijk verband tussen een overdosering met diltiazem en het risico op acuut nierletsel secundair aan hypotensie als tenminste een redelijke mogelijkheid. Het PRAC heeft geconcludeerd dat de productinformatie van producten die diltiazem bevatten dienovereenkomstig moet worden aangepast.

De CMD(h) stemt in met de door het PRAC getrokken wetenschappelijke conclusies.

## Redenen voor de wijziging van de voorwaarden verbonden aan de vergunning(en) voor het in de handel brengen

Op basis van de wetenschappelijke conclusies voor diltiazem is de CMD(h) van mening dat de baten-risicoverhouding van het (de) geneesmiddel(en) dat (die) diltiazem bevat(ten) ongewijzigd blijft op voorwaarde dat de voorgestelde wijzigingen in de productinformatie worden aangebracht.

De CMD(h) is van mening dat de vergunning(en) voor het in de handel brengen van producten die binnen het toepassingsgebied van deze enkelvoudige PSUR-beoordeling vallen, dient (dienen) te worden gewijzigd. Voor zover bijkomende geneesmiddelen die diltiazem bevatten op dit moment in de EU zijn goedgekeurd of aan toekomstige goedkeuringsprocedures in de EU onderhevig zijn, adviseert de CMD(h) dat de betrokken lidstaten en de aanvragers/handelsvergunninghouders rekening houden met dit standpunt van de CMD(h).

## **Bijlage II**

**Wijzigingen in de productinformatie van het (de) nationaal geregistreerde  
geneesmiddel(en)**

**Wijzigingen die opgenomen dienen te worden in de relevante rubrieken van de productinformatie** (nieuwe tekst **onderstreept en vetgedrukt**, verwijderde tekst ~~doorgehaald~~)

### **Samenvatting van de productkenmerken**

- Rubriek 4.3

Een contra-indicatie moet als volgt worden toegevoegd:

**Gelijktijdig gebruik van lomitapide (zie rubriek 4.5)**

- Rubriek 4.4

Waarschuwingen dienen te worden toegevoegd als volgt:

Een strikte monitoring is noodzakelijk bij patiënten met verminderde linkerventrikelfunctie, bradycardie (risico van verergering) of 1<sup>ste</sup> graad atrioventriculair blok of een verlengd PR-interval gedetecteerd op het ECG (risico van verergering en, in zeldzame gevallen, van een volledig blok).

**Gevallen van acuut nierfalen, als gevolg van verminderde renale perfusie, werden gemeld bij patiënten met een bestaande hartziekte, met name verminderde linkerventrikelfunctie, ernstige bradycardie of ernstige hypotensie. Zorgvuldige monitoring van de nierfunctie wordt aanbevolen.**

- Rubriek 4.5

Volgende interacties moeten worden toegevoegd:

Combinaties die tegenaangewezen zijn uit veiligheid:

[...]

Ivabradine

Gelijktijdig gebruik met ivabradine is gecontraïndiceerd vanwege het bijkomende hartslagverlagende effect van diltiazem op ivabradine (zie rubriek 4.3).

### **Lomitapide**

**Diltiazem (een matige CYP3A4-remmer) kan de plasmaconcentraties van lomitapide verhogen via CYP3A4-remming, wat leidt tot een verhoogd risico op toename van leverenzymen (zie rubriek 4.3).**

[...]

- Rubriek 4.8

De volgende bijwerking dient te worden toegevoegd onder de Systeem/Orgaanklasse Huid- en onderhuidaandoeningen met een frequentie "niet bekend":

### **Lupusachtig syndroom**

- Rubriek 4.9

De tekenen en symptomen van overdosering moeten als volgt worden gewijzigd:

Het klinisch beeld van acute overdosering kan bestaan uit ernstige hypotensie die kan evolueren naar collaps **en acuut nierletsel**, sinusale bradycardie met of zonder isoritmische dissociatie, sinusarrest, atrio-ventriculaire geleidingsstoornissen en hartstilstand.

## **Bijsluiter**

- Rubriek 2

Wanneer mag u <productnaam> niet gebruiken?

**U gebruikt al een geneesmiddel dat lomitapide bevat en dat wordt gebruikt voor de behandeling van hoge cholesterolwaarden (zie rubriek "Gebruikt u nog andere geneesmiddelen?").**

Gebruikt u nog andere geneesmiddelen?

Neem dit geneesmiddel vooral niet in en informeer uw arts als u het volgende gebruikt:

**Geneesmiddelen die lomitapide bevatten, gebruikt voor de behandeling van hoge cholesterolwaarden. Diltiazem kan ervoor zorgen dat de hoeveelheid lomitapide in uw lichaam te hoog wordt, wat kan leiden tot een hogere kans op en hogere ernst van bijwerkingen die te maken hebben met de lever.**

Wanneer moet u extra voorzichtig zijn met <productnaam>?

Neem contact op met uw arts of apotheker voordat u <productnaam> gebruikt.

**Heeft u een voorgeschiedenis van hartfalen, of krijgt u last van kortademigheid, trage hartslag of lage bloeddruk terwijl u dat eerst niet had? Uw arts zal misschien de werking van uw nieren controleren, aangezien bij patiënten met dergelijke aandoeningen gevallen van nierletsel zijn gemeld.**

- Rubriek 3

Heeft u te veel van <productnaam> ingenomen?

Als u meer tabletten inneemt dan u zou mogen, vertel dit dan aan een arts of ga onmiddellijk naar de spoedafdeling van een ziekenhuis. Neem de verpakking van het geneesmiddel mee. Zo weet de arts wat u heeft ingenomen. De volgende effecten kunnen optreden: zich duizelig of zwak voelen, wazig zien, pijn op de borst, kortademigheid, flauwvallen, een ongewoon snelle of trage hartslag, onduidelijke spraak, verwardheid, **verminderde werking van de nieren**, coma en plotselinge dood.

- Rubriek 4

Mogelijke bijwerkingen

Niet bekend (de frequentie kan met de beschikbare gegevens niet worden bepaald):

**Een aandoening waarbij het afweersysteem van het lichaam normaal weefsel aanvalt, wat verschijnselen kan veroorzaken zoals gezwollen gewrichten, vermoeidheid en huiduitslag (dit wordt "lupusachtig syndroom" genoemd).**

### **Bijlage III**

#### **Tijdschema voor de tenuitvoerlegging van deze aanbeveling**

### Tijdschema voor de tenuitvoerlegging van deze aanbeveling

Vaststelling van de CMD(h)-aanbeveling:	Januari 2023, bijeenkomst van de CMD(h)
Overdracht van de vertalingen van de bijlagen bij de aanbeveling aan de nationale bevoegde instanties:	12 maart 2023
Tenuitvoerlegging van de aanbeveling door de lidstaten (indiening van de wijziging door de houder van de vergunning voor het in de handel brengen):	11 mei 2023