

Vedlegg I

Vitenskapelige konklusjoner og grunnlag for endring i vilkårene for markedsføringstillatelsen

Vitenskapelige konklusjoner

Basert på evalueringsrapporten fra PRAC vedrørende den/de periodiske sikkerhetsoppdateringsrapporten(e) (PSUR) for diltiazem er de vitenskapelige konklusjonene som følger:

- a) I lys av tilgjengelige data om **lupuslignende syndrom** fra litteraturen og spontane rapporter, inkludert noen tilfeller med et nært tidsmessig forhold og positiv dechallenge, vurderer PRAC at en årsakssammenheng mellom diltiazem og lupuslignende syndrom i det minste er en rimelig mulighet. PRAC konkluderte med at produktinformasjonen til legemidler som inneholder diltiazem bør endres i samsvar med dette.
- b) I lys av tilgjengelige data om legemiddelinteraksjon fra litteraturen, og med tanke på antatt virkningsmekanisme, vurderer PRAC at en årsakssammenheng mellom diltiazem og legemiddelinteraksjonen **med lomitapid** i det minste er en rimelig mulighet. PRAC konkluderte med at produktinformasjonen til legemidler som inneholder diltiazem bør endres i samsvar med dette.
- c) I lys av tilgjengelige data om **nyresvikt** sekundært til redusert renal perfusjon hos pasienter med redusert venstre ventrikkelfunksjon, alvorlig bradykardi eller alvorlig hypotensjon fra litteraturen, spontane rapporter og med tanke på antatt virkningsmekanisme, vurderer PRAC at en årsakssammenheng mellom diltiazem og nyresvikt sekundært til redusert renal perfusjon hos pasienter med redusert venstre ventrikkelfunksjon, alvorlig bradykardi eller alvorlig hypotensjon i det minste er en rimelig mulighet. PRAC konkluderte med at produktinformasjonen til legemidler som inneholder diltiazem bør endres i samsvar med dette.
- d) I lys av tilgjengelige data om risikoen for **akutt nyreskade** sekundært til hypotensjon ved **overdosering** av diltiazem fra litteraturen, spontane rapporter og med tanke på antatt virkningsmekanisme, vurderer PRAC at en årsakssammenheng mellom overdosering med diltiazem og risikoen for akutt nyreskade sekundært til hypotensjon i det minste er en rimelig mulighet. PRAC konkluderte med at produktinformasjonen til legemidler som inneholder diltiazem bør endres tilsvarende.

CMDh støtter PRACs vitenskapelige konklusjoner.

Grunnlag for endring i vilkårene for markedsføringstillatelsen(e)

Basert på de vitenskapelige konklusjonene for diltiazem mener CMDh at nytte-/ risikoforholdet for legemidler som inneholder diltiazem er uforandret, under forutsetning av de foreslåtte endringene i produktinformasjonen.

CMDh er kommet frem til at markedsføringstillatelsen(e) for legemidler som omfattes av denne PSUR-en, skal endres. I den grad andre legemidler som inneholder diltiazem er godkjent i EU/EØS, eller vil bli godkjent i fremtidige godkjenningprosedyrer i EU/EØS, anbefaler CMDh at berørte medlemsland og søker/innehaver av markedsføringstillatelseter tar hensyn til CMDhs standpunkt.

Vedlegg II

Endringer i produktinformasjonen for nasjonalt godkjent(e) legemiddel(legemidler)

Endringer som skal tas inn i de aktuelle avsnittene i produktinformasjonene (ny tekst er understreket og i fet skrift, slettet tekst er ~~gjennomstreket~~)>

Preparatomtale

- Pkt. 4.3

Følgende kontraindikasjon skal legges til:

Samtidig bruk med lomitapid (se pkt. 4.5).

- Pkt. 4.4

Følgende advarsler skal legges til:

Tett oppfølging er nødvendig hos pasienter med redusert venstre ventrikkelfunksjon, bradykardi (risiko for forverring) eller med AV-blokk grad 1 eller forlenget PR-intervall påvist på elektrokardiogrammet (risiko for forverring og sjelden fullstendig blokk).

Tilfeller av akutt nyresvikt sekundært til redusert renal perfusjon er rapportert hos pasienter med eksisterende hjertesykdom, spesielt redusert venstre ventrikkelfunksjon, alvorlig bradykardi eller alvorlig hypotensjon. Nøye overvåking av nyrefunksjonen anbefales.

[...]

- Pkt. 4.5

Følgende interaksjoner skal legges til:

Kombinasjon kontraindisert av sikkerhetsmessige årsaker

[...]

Ivabradin

Samtidig bruk med ivabradin er kontraindisert da diltiazem gir en ytterligere reduksjon i hjerterytmen i forhold til ivabradin alene (se pkt. 4.3).

Lomitapid

Diltiazem (en moderat CYP3A4-hemmer) kan øke plasmakonsentrasjonen av lomitapid via CYP3A4-hemming, noe som fører til økt risiko for forhøyede leverenzymmer (se pkt. 4.3).

[...]

- Pkt. 4.8

Følgende bivirkninger skal legges til under organklassesystemet «Hud- og underhudssykdommer» med frekvensen "ikke kjent":

Lupuslignende syndrom

- Pkt. 4.9

_Tegn og symptomer på overdosering skal endres som følger:

De kliniske effektene av akutt overdose kan innebære uttalt hypotensjon som kan føre til kollaps **og akutt nyreskade**, sinus bradykardi med eller uten isorytmisk dissosiasjon, sinus arrest, atrioventrikulære ledningsforstyrrelser og hjertestans.

Pakningsvedlegg

- Avsnitt 2

Bruk ikke dette legemidlet hvis:

Du allerede tar et legemiddel som inneholder lomitapid for behandling av høyt kolesterolnivå (se avsnitt: "Andre legemidler og <produktnavn>).

Andre legemidler og <produktnavn>

Bruk ikke dette legemidlet og snakk med lege dersom du bruker:

Legemidler som inneholder lomitapid som brukes til behandling av høyt kolesterolnivå. Diltiazem kan øke konsentrasjonen av lomitapid noe som kan føre til en økning i sannsynligheten og alvorlighetsgraden av leverrelaterte bivirkninger.

Advarsler og forsiktighetsregler

Snakk med lege eller apotek før du bruker <produktnavn>

Hvis du tidligere har hatt hjertesvikt, ny kortpustethet, langsom hjerterytme eller lavt blodtrykk. Ettersom tilfeller av nyreskade hos pasienter med slike tilstander er rapportert, kan det hende at legen må overvåke nyrefunksjonen din.

- Avsnitt 3

Dersom du tar for mye av <produktnavn>

Hvis du tar flere tabletter enn du skal, må du informere lege eller oppsøke legevakt umiddelbart. Ta med deg pakningen med legemidlet slik at legen vet hva du har tatt. Følgende effekter kan oppstå: svimmelhet eller svakhet, tåkesyn, brystmerter, kortpustethet, besvimelse, uvanlig rask eller langsom hjerterytme, utydelig tale, forvirring, **nedsatt nyrefunksjon**, koma og plutselig død.

- Avsnitt 4

Mulige bivirkninger

Ikke kjent: frekvens kan ikke anslås utifra tilgjengelige data

En tilstand der kroppens forsvarssystem angriper normalt vev og forårsaker symptomer som hovne ledd, tretthet og utslett (kalt "lupuslignende syndrom").

Vedlegg III

Vilkår for markedsføringstillatelsen

Tidsplan for gjennomføring av vedtaket

Godkjenning av CMDh-vedtak:	Januar 2023 CMDh-møte
Oversettelsene av vedleggene til vedtaket oversendes til nasjonale myndigheter:	12/03/2023
Medlemsstatene implementerer vedtaket (MT-innehaver sender inn endringssøknad):	11/05/2023