

Anexo I

Conclusões científicas e fundamentos da alteração dos termos da(s) autorização(ões) de introdução no mercado

Conclusões científicas

Tendo em conta o relatório de avaliação do PRAC sobre os relatórios periódicos de segurança (RPS) para o diltiazem, as conclusões científicas são as seguintes:

- a) Tendo em conta os dados disponíveis sobre a **síndrome de tipo lúpus**, provenientes da literatura e de notificações espontâneas, incluindo, em alguns casos, uma relação temporal estreita e uma suspensão (*de-challenge*) positiva, o PRAC considera que uma relação causal entre o diltiazem e a síndrome de tipo lúpus é, pelo menos, uma possibilidade razoável. O PRAC concluiu que a informação dos medicamentos que contêm diltiazem deve ser alterada em conformidade.
- b) Tendo em conta os dados disponíveis sobre a interação fármaco-fármaco provenientes da literatura, e tendo em conta um mecanismo de ação plausível, o PRAC considera que uma relação causal entre o diltiazem e a **interação fármaco-fármaco com a lomitapida** é, pelo menos, uma possibilidade razoável. O PRAC concluiu que a informação dos medicamentos que contêm diltiazem deve ser alterada em conformidade.
- c) Tendo em conta os dados disponíveis sobre a **insuficiência renal** secundária à diminuição da perfusão renal em doentes com função ventricular esquerda reduzida, bradicardia grave ou hipotensão grave, provenientes da literatura, de notificações espontâneas e tendo em conta um mecanismo de ação plausível, o PRAC considera que uma relação causal entre o diltiazem e a insuficiência renal secundária à diminuição da perfusão renal em doentes com função ventricular esquerda reduzida, bradicardia grave ou hipotensão grave é, pelo menos, uma possibilidade razoável. O PRAC concluiu que a informação dos medicamentos que contêm diltiazem deve ser alterada em conformidade.
- d) Tendo em conta os dados disponíveis sobre o risco de **lesão renal aguda** secundária à hipotensão com a **sobredosagem** de diltiazem, provenientes da literatura, de notificações espontâneas e tendo em conta um mecanismo de ação plausível, o PRAC considera que uma relação causal entre a sobredosagem de diltiazem e o risco de lesão renal aguda secundária à hipotensão é, pelo menos, uma possibilidade razoável. O PRAC concluiu que a informação dos medicamentos que contêm diltiazem deve ser alterada em conformidade.

O CMDh concorda com as conclusões científicas do PRAC.

Fundamentos da alteração dos termos da(s) autorização(ões) de introdução no mercado

Com base nas conclusões científicas relativas ao diltiazem, o CMDh considera que o perfil benefício-risco do(s) medicamento(s) que contêm (contêm) diltiazem se mantém inalterado na condição de serem introduzidas as alterações propostas na informação do medicamento.

O CMDh conclui que os termos da(s) autorização(ões) de introdução no mercado no âmbito desta avaliação única do RPS devem ser alterados. Na medida em que outros medicamentos que contêm diltiazem estão atualmente autorizados na UE ou serão objeto de procedimentos de autorização na UE no futuro, o CMDh recomenda que os Estados Membros envolvidos e o requerente/titulares das autorizações de introdução no mercado tomem em devida consideração esta posição do CMDh.

Anexo II

Alterações à Informação do Medicamento do(s) medicamento(s) autorizado(s) por meio de procedimentos nacionais

Alterações a incluir nas secções relevantes da Informação do Medicamento (novo texto **sublinhado e a negrito**, texto a ser eliminado ~~rasurado~~)

Resumo das Características do Medicamento

- Secção 4.3

Deve ser adicionada a seguinte contraindicação:

Utilização concomitante com lomitapida (ver secção 4.5).

- Secção 4.4

Deve ser adicionada a seguinte advertência:

É necessária uma observação cuidada em doentes com função ventricular esquerda diminuída, com bradicardia (risco de exacerbação) ou com bloqueio auriculoventricular de primeiro grau ou intervalo PR prolongado, detetado no eletrocardiograma (risco de exacerbação e, raramente, bloqueio completo).

Foram notificados casos de insuficiência renal aguda secundária à perfusão renal diminuída em doentes com doença cardíaca pré-existente, particularmente com função ventricular esquerda diminuída, bradicardia grave ou hipotensão grave. Aconselha-se uma monitorização cuidadosa da função renal.

[...]

- Secção 4.5

Deve ser adicionada a seguinte interação:

Combinação contraindicada por motivos de segurança

[...]

Ivabradina

A utilização concomitante com ivabradina está contraindicada devido ao efeito adicional de diminuição da frequência cardíaca do diltiazem com a ivabradina (ver secção 4.3)

Lomitapida

O diltiazem (um inibidor moderado do CYP3A4) pode aumentar as concentrações plasmáticas da lomitapida através da inibição do CYP3A4, levando a um aumento do risco da elevação das enzimas hepáticas (ver secção 4.3).

[...]

- Secção 4.8

Deve ser adicionada a seguinte reação adversa na CSO de Afeções dos tecidos cutâneos e subcutâneos, com uma frequência desconhecida:

Síndrome de tipo lúpus

- Secção 4.9

Os sinais e sintomas de sobredosagem devem ser alterados da seguinte forma:

Os efeitos clínicos da sobredosagem aguda podem incluir hipotensão pronunciada, levando ao colapso e **lesão renal aguda**, bradicardia sinusal com ou sem dissociação isorítmica, paragem sinusal, alterações na condução atrioventricular e paragem cardíaca.

Folheto Informativo

- Secção 2

Não tome este medicamento se:

Já está a tomar um medicamento contendo lomitapida utilizado para o tratamento dos níveis elevados de colesterol (ver secção: 'Outros medicamentos e <nome do medicamento>').

Outros medicamentos e <nome do medicamento>

Em particular, não tome este medicamento e informe o seu médico se estiver a tomar:

Medicamentos contendo lomitapida utilizados para o tratamento dos níveis elevados de colesterol. O diltiazem pode aumentar a concentração da lomitapida, o que pode levar a um aumento da probabilidade e gravidade dos efeitos indesejáveis relacionados com o fígado.

Advertências e precauções

Fale com o seu médico ou farmacêutico antes de tomar <nome do medicamento>

Se tiver história de insuficiência cardíaca, falta de ar, batimentos cardíacos lentos ou pressão arterial baixa. Como foram notificados casos de lesão renal em doentes com tais condições, o seu médico poderá ter de monitorizar o funcionamento dos seus rins.

- Secção 3

Se tomar mais <nome do medicamento> do que deveria

Se tomar mais comprimidos do que deveria, informe um médico ou dirija-se imediatamente ao serviço de urgência de um hospital. Leve a embalagem do medicamento consigo. Isto é para que o médico saiba o que você tomou. Poderão ocorrer os seguintes efeitos: sensação de tontura ou fraqueza, visão turva, dor no peito, falta de ar, desmaio, batimentos cardíacos anormalmente rápidos ou lentos, fala arrastada, confusão, **diminuição da função renal**, coma e morte súbita.

- Secção 4

Efeitos indesejáveis possíveis

Desconhecida: a frequência não pode ser calculada a partir dos dados disponíveis

Uma condição na qual o sistema de defesa do corpo ataca tecidos normais, causando sintomas tais como articulações inchadas, cansaço e erupções cutâneas (chamada "síndrome de tipo lúpus").

Anexo III

Calendário para a implementação da presente posição

Calendário para a implementação da presente posição

Adoção da posição do CMDh:	Reunião do CMDh de janeiro/2023
Transmissão às Autoridades Nacionais Competentes das traduções dos anexos da posição:	12/03/2023
Implementação da posição pelos Estados-Membros (apresentação da alteração pelo titular da Autorização de Introdução no Mercado):	11/05/2023