

Príloha I

Vedecké závery a dôvody zmeny podmienok rozhodnutia (rozhodnutí) o registrácii

Vedecké závery

Vzhľadom na hodnotiacu správu Výboru pre hodnotenie farmakovigilančných rizík (PRAC) o periodicky aktualizovaných správach o bezpečnosti lieku (PSURs) pre diltiazém sú vedecké závery nasledovné:

- a) Vzhľadom na dostupné údaje o **syndróme podobnom lupusu** z literatúry a zo spontánných hlásení vrátane v niektorých prípadoch s úzkou časovou súvislosťou a pozitívnym de-challenge (vymiznutím nežiaducej reakcie po ukončení podávania lieku), považuje PRAC kauzálny vzťah medzi diltiazémom a syndrómom podobnom lupusu za prinajmenšom opodstatnenú možnosť. PRAC dospel k záveru, že informácie o liekoch obsahujúcich diltiazém sa majú zodpovedajúcim spôsobom upraviť.
- b) Vzhľadom na dostupné údaje o interakcii liekov z literatúry a vzhľadom na pravdepodobný mechanizmus účinku, považuje PRAC kauzálny vzťah medzi diltiazémom a interakciou liekov (**the drug-drug interaction, DDI**) s **lomitapidom** za prinajmenšom opodstatnenú možnosť. PRAC dospel k záveru, že informácie o liekoch obsahujúcich diltiazém sa majú zodpovedajúcim spôsobom upraviť.
- c) Vzhľadom na dostupné údaje o **zlyhaní obličiek** v dôsledku zníženej renálnej perfúzie u pacientov so zníženou funkciou ľavej komory, závažnou bradykardiou alebo závažnou hypotenziou z literatúry, zo spontánných hlásení a vzhľadom na pravdepodobný mechanizmus účinku, považuje PRAC kauzálny vzťah medzi diltiazémom a zlyhaním obličiek v dôsledku zníženej renálnej perfúzie u pacientov so zníženou funkciou ľavej komory, závažnou bradykardiou alebo závažnou hypotenziou za prinajmenšom opodstatnenú možnosť. PRAC dospel k záveru, že informácie o liekoch obsahujúcich diltiazém sa majú zodpovedajúcim spôsobom upraviť.
- d) Vzhľadom na dostupné údaje o riziku **akútneho poškodenia obličiek** v dôsledku hypotenzie pri **predávkovaní** diltiazémom z literatúry, spontánných hlásení a vzhľadom na pravdepodobný mechanizmus účinku, považuje PRAC kauzálny vzťah medzi predávkovaním diltiazémom a rizikom akútneho poškodenia obličiek v dôsledku hypotenzie za prinajmenšom opodstatnenú možnosť. PRAC dospel k záveru, že informácie o liekoch obsahujúcich diltiazém sa majú zodpovedajúcim spôsobom upraviť.

Koordinačná skupina pre vzájomné uznávanie a decentralizované postupy (CMDh) súhlasí s vedeckými závermi PRAC.

Dôvody zmeny podmienok rozhodnutia (rozhodnutí) o registrácii

Na základe vedeckých záverov pre diltiazém je CMDh toho názoru, že pomer prínosu a rizika lieku (liekov) obsahujúceho (obsahujúcich) diltiazém je nezmenený za predpokladu, že budú prijaté navrhované zmeny v informáciách o lieku.

CMDh dospela k stanovisku, že rozhodnutie (rozhodnutia) o registrácii liekov, ktorých sa týka jednotné hodnotenie PSUR, má (majú) byť zmenené. CMDh odporúča, aby dotknuté členské štáty a žiadateľ/držiteľia rozhodnutia o registrácii náležite zohľadnili toho stanovisko CMDh aj pre ďalšie lieky obsahujúce diltiazém, ktoré sú v súčasnej dobe registrované v Európskej únii, alebo sú predmetom budúcich schvaľovacích postupov v rámci EU.

Príloha II

Zmeny v informáciách o lieku pre národne registrovaný (registrované) liek (lieky)

Do príslušných častí informácií o lieku majú byť zahrnuté uvedené zmeny (nový text podčiarknutý a zvýraznený, odstránený text prečiarknutý)

Súhrn charakteristických vlastností lieku

- Časť 4.3

Kontraindikácia sa má pridať nasledovne:

Súbežné užívanie s lomitapidom (pozri časť 4.5).

- Časť 4.4

Upozornenia sa majú pridať nasledovne:

U pacientov so zníženou funkciou ľavej komory, s bradykardiou (riziko exacerbácie) alebo s AV bloádou 1. stupňa alebo s predĺženým PR intervalom zisteným na elektrokardiograme (riziko exacerbácie a zriedkavo aj úplnej blokády) je potrebné dôkladné sledovanie.

U pacientov s existujúcim ochorením srdca, najmä zníženou funkciou ľavej komory, závažnou bradykardiou alebo závažnou hypotenziou, sa hlásili prípady akútneho zlyhania obličiek v dôsledku zníženej perfúzie obličiek. Odporúča sa starostlivé sledovanie funkcie obličiek.

[...]

- Časť 4.5

Interakcie sa majú pridať nasledovne:

Kombinácia kontraindikovaná z bezpečnostných dôvodov

[...]

Ivabradín

Súbežné použitie s ivabradínom je kontraindikované z dôvodu dodatočného účinku diltiazému na znižovanie tepovej frekvencie po ivabradíne (pozri časť 4.3).

Lomitapid

Diltiazém (stredne silný inhibítor CYP3A4) môže zvýšiť plazmatické koncentrácie lomitapidu prostredníctvom inhibície CYP3A4, čo vedie k zvýšenému riziku zvýšenia hladiny pečeňových enzýmov (pozri časť 4.3).[...]

- Časť 4.8

Nasledovná nežiaduca reakcia sa má pridať pod SOC Poruchy kože a podkožného tkaniva s frekvenciou „neznáme“:

Syndróm podobný lupusu

- Časť 4.9

Prejavy a symptómy predávkovania sa majú upraviť nasledovne:

Klinické účinky akútneho predávkovania môžu zahŕňať výraznú hypotenziu vedúcu ku kolapsu a **akútnemu poškodeniu obličiek**, sínusovej bradykardii s izorytmickou disociáciou alebo bez nej, zastaveniu sínusov, poruche atrioventrikulárneho vedenia a zastaveniu srdca.

Písomná informácia pre používateľa

- Časť 2

Neužívajte tento liek, ak:

Už užívate liek obsahujúci lomitapid, ktorý sa používa na liečbu vysokých hladín cholesterolu (pozri časť: „Iné lieky a <názov lieku>“).

Iné lieky a <názov lieku>

Neužívajte tento liek a povedzte svojmu lekárovi predovšetkým vtedy, ak užívate:

Lieky obsahujúce lomitapid používané na liečbu vysokých hladín cholesterolu. Diltiazém môže zvýšiť koncentráciu lomitapidu, čo môže viesť k zvýšeniu pravdepodobnosti výskytu a závažnosti vedľajších účinkov súvisiacich s pečeňou.

Upozornenia a opatrenia

Predtým, ako začnete užívať <názov lieku>, obráťte sa na svojho lekára alebo lekárnika.

Ak máte v anamnéze zlyhanie srdca, novozistenú dýchavičnosť, pomalý tep srdca alebo nízky krvný tlak. Keďže sa u pacientov s takýmito stavmi hlásili prípady poškodenia obličiek, lekár možno bude musieť sledovať funkciu vašich obličiek.

- Časť 3

Ak užijete viac <názov produktu>, ako máte

Ak užijete viac tabliet, ako máte, povedzte to lekárovi alebo chodte ihneď do nemocnice na oddelenie pohotovosti. Vezmite si so sebou balenie lieku. Je to preto, aby lekár vedel, čo ste užili. Môžu sa vyskytnúť nasledovné účinky: pocit závratu alebo slabosti, rozmazané videnie, bolesť na hrudi, dýchavičnosť, mdloby, nezvyčajne rýchly alebo pomalý tep srdca, nezrozumiteľná reč, zmätenosť, **znížená funkcia obličiek**, kóma a náhla smrť.

- Časť 4

Možné vedľajšie účinky

Neznáme: častotnosť nemožno odhadnúť z dostupných údajov

Stav, pri ktorom obranný systém tela napáda normálne tkanivo, čo spôsobuje príznaky, ako sú opuchnuté kĺby, únava a vyrážky (nazývaný syndróm podobný lupusu).

Príloha III

Časový harmonogram na vykonanie tohto stanoviska

Časový harmonogram na vykonanie tohto stanoviska

Prijatie stanoviska CMDh:	Zasadnutie CMDh Január 2023
Zaslanie prekladov príloh k stanovisku príslušným vnútroštátnym orgánom:	12. marec 2023
Vykonanie stanoviska členskými štátmi (predloženie žiadosti o zmenu držiteľom rozhodnutia o registrácii):	11. máj 2023