

Priloga I

Znanstveni zaključki in podlaga za spremembo pogojev dovoljenja (dovoljenj) za promet z zdravilom

Znanstveni zaključki

Upoštevajoč poročilo Odbora za oceno tveganja na področju farmakovigilance (PRAC) o oceni redno posodobljenih poročil o varnosti zdravila (PSUR) za diltiazem so bili sprejeti naslednji znanstveni zaključki:

- a) Na podlagi podatkov, ki so o **lupusu podobnem sindromu** na razpolago iz literature in na podlagi spontanih poročil, v nekaterih primerih s tesno časovno povezavo in izzvenenjem neželenih učinkov po prenehanju dajanja zdravila, odbor PRAC meni, da je vzročna povezava med diltiazemom in lupusu podobnim sindromom vsaj razumno možna. Odbor PRAC je zaključil, da je treba v skladu s tem informacije o zdravilih, ki vsebujejo diltiazem, ustrezno spremeniti.
- b) Na podlagi podatkov, ki so o medsebojnem delovanju zdravil na voljo iz literature, ter glede na verjeten mehanizem delovanja odbor PRAC meni, da je vzročna povezava med diltiazemom in **medsebojnim delovanjem z lomitapidom** vsaj razumno možna. Odbor PRAC je sklenil, da je treba informacije o zdravilih, ki vsebujejo diltiazem, ustrezno spremeniti.
- c) Na podlagi podatkov, ki so o **ledvični odpovedi** zaradi zmanjšane perfuzije ledvic pri bolnikih z zmanjšanim delovanjem levega prekata, hudo bradikardijo ali hudo hipotenzijo na voljo iz literature in na podlagi spontanih poročil, ter glede na verjeten mehanizem delovanja odbor PRAC meni, da je vzročna povezava med diltiazemom in ledvično odpovedjo zaradi zmanjšane perfuzije ledvic pri bolnikih z zmanjšanim delovanjem levega prekata, hudo bradikardijo ali hudo hipotenzijo vsaj razumno možna. Odbor PRAC je sklenil, da je treba informacije o zdravilih, ki vsebujejo diltiazem, ustrezno spremeniti.
- d) Na podlagi podatkov, ki so o tveganju za **akutno okvaro ledvic** zaradi hipotenzije v primeru **prevelikega odmerjanja** diltiazema na voljo iz literature in na podlagi spontanih poročil, ter glede na verjeten mehanizem delovanja odbor PRAC meni, da je vzročna povezava med prevelikim odmerjanjem diltiazema in tveganjem za akutno okvaro ledvic zaradi hipotenzije vsaj razumno možna. Odbor PRAC je sklenil, da je treba informacije o zdravilih, ki vsebujejo diltiazem, ustrezno spremeniti.

Skupina CMDh se strinja z znanstvenimi zaključki odbora PRAC.

Podlaga za spremembo pogojev dovoljenja (dovoljenj) za promet z zdravilom

Na podlagi znanstvenih zaključkov za diltiazem skupina CMDh meni, da je razmerje med koristmi in tveganji zdravil(a), ki vsebuje(jo) diltiazem, nespremenjeno ob upoštevanju predlaganih sprememb v informacijah o zdravilu.

Skupina CMDh je sprejela stališče, da je potrebna sprememba dovoljenja (dovoljenj) za promet z zdravili, ki so zajeta v to enotno oceno PSUR. Če so dovoljenja za promet v EU pridobila tudi druga zdravila, ki vsebujejo diltiazem, ali če bodo taka zdravila v prihodnje predmet postopkov za pridobitev dovoljenja za promet v EU, skupina CMDh priporoča, da zadevne države članice in predlagatelji/imetniki dovoljenja za promet upoštevajo to stališče CMDh.

Priloga II

Spremembe informacij o zdravilu za zdravila, ki so pridobila dovoljenje(-a) za promet po nacionalnem postopku

Spremembe, ki jih je treba vključiti v ustrezna poglavja informacij o zdravilu (novo besedilo je **podčrtano in označeno krepko**, izbrisano besedilo je ~~prečrtano~~).

Povzetek glavnih značilnosti zdravila

- Poglavlje 4.3

Dodati je treba naslednjo kontraindikacijo:

Sočasna uporaba z lomitapidom (glejte poglavje 4.5).

- Poglavlje 4.4

Dodati je treba naslednja opozorila:

Bolnike z zmanjšanim delovanjem levega prekata, bradikardijo (tveganje za poslabšanje) ali z AV-blokom 1. stopnje ali podaljšanim intervalom PR na elektrokardiogramu (tveganje za poslabšanje in – redko – za popoln blok), je treba natančno nadzirati.

Pri bolnikih z obstoječimi srčnimi boleznimi, zlasti z zmanjšanim delovanjem levega prekata, hudo bradikardijo ali hudo hipotenzijo, so poročali o primerih akutne ledvične odpovedi zaradi zmanjšane perfuzije ledvic. Priporočljivo je natančno spremljanje delovanja ledvic.

[...]

- Poglavlje 4.5

Dodati je treba naslednja medsebojna delovanja:

Kombinacija je kontraindicirana zaradi varnostnih razlogov

[...]

Ivabradin

Sočasna uporaba z ivabradinom je kontraindicirana, ker tako diltiazem kot ivabradin znižujeta srčno frekvenco (glejte poglavje 4.3)

Lomitapid

Diltiazem (zmeren zaviralec CYP3A4) lahko zaradi zaviranja CYP3A4 poveča koncentracijo lomitapida v plazmi, to pa poveča tveganje za zvišanje jetrnih encimov (glejte poglavje 4.3).

[...]

- Poglavlje 4.8

Naslednji neželen učinek je treba dodatki pri organskem sistemu "Bolezni kože in podkožja" s pogostnostjo "neznana":

Lupusu podobni sindrom

- Poglavlje 4.9

Znake in simptome prevelikega odmerjanja je treba spremeniti takole:

Med kliničnimi učinki akutnega prevelikega odmerjanja so lahko izrazita hipotenzija, ki povzroči kolaps **in akutno okvaro ledvic**, sinusna bradikardija z izoritmčno disociacijo ali brez nje, sinusni zastoj, motnje atrioventrikularnega prevajanja in zastoj srca.

Navodilo za uporabo

- Poglavje 2

Ne jemljite tega zdravila:

če za zdravljenje zvišanega holesterola že jemljete kakšno zdravilo, ki vsebuje lomitapid (glejte poglavje "Druga zdravila in zdravilo <ime zdravila>").

Druga zdravila in <ime zdravila>

Še zlasti velja, da ne vzemite tega zdravila in zdravnika obvestite, če jemljete:

Zdravila, ki vsebujejo lomitapid (uporabljajo se za zdravljenje velike koncentracije holesterola). Diltiazem lahko poveča koncentracijo lomitapida, to pa lahko poveča verjetnost in izrazitost neželenih učinkov, povezanih z jetri.

Opozorila in previdnostni ukrepi

Posvetujte se z zdravnikom ali farmacevtom, preden vzamete zdravilo <ime zdravila>

Če ste kdaj imeli srčno popuščanje ali če se vam na novo pojavi kratka sapa, počasen srčni utrip ali nizek krvni tlak. Ker so pri bolnikih s takšnimi motnjami poročali o primerih okvare ledvic, vam bo zdravnik morda moral kontrolirati delovanje ledvic.

- Poglavje 3

Če ste vzeli večji odmerek zdravila <ime zdravila>, kot bi smeli

Če ste vzeli več tablet, kot bi smeli, o tem takoj obvestite zdravnika ali takoj pojdite v ambulantno za nujno pomoč v bolnišnici. S seboj vzemite pakiranje zdravila. Tako bo zdravnik lahko vedel, kaj ste vzeli. Pojavijo se lahko naslednji učinki: omotica ali šibkost, zamegljen vid, bolečine v prsih, kratka sapa, omedlevica, nenavadno hitro ali počasno bitje srca, nejasen govor, zmedenost, **zmanjšano delovanje ledvic**, koma in nenadna smrt.

- Poglavje 4

Možni neželeni učinki

Neznana: pogostnosti ni mogoče oceniti na podlagi podatkov, ki so na voljo

Stanje, pri katerem telesni obrambni sistem napade zdravo tkivo in povzroči simptome, kot so oteklost sklepov, utrujenost in izpuščaj (imenujemo ga "lupusu podobni sindrom").

Priloga III

Časovnica za uveljavitev tega stališča

Časovnica za uveljavitev tega stališča

Sprejetje stališča skupine CMDh:	Zasedanje skupine CMDh januarja 2023
Posredovanje prevodov prilog k stališču pristojnim nacionalnim organom:	12. marec 2023
Uveljavitev stališča v državah članicah (predložitev spremembe s strani imetnika dovoljenja za promet z zdravilom):	11. maj 2023