

Bilaga I

Vetenskapliga slutsatser och skäl till ändring av villkoren för godkännande för försäljning

Vetenskapliga slutsatser

Med hänsyn till utredningsrapporten från kommittén för säkerhetsövervakning och riskbedömning av läkemedel (PRAC) gällande den periodiska säkerhetsuppdateringen (de periodiska säkerhetsuppdateringarna) (PSUR) för diltiazem dras följande vetenskapliga slutsatser:

- a) Med avseende på tillgängliga data om **lupusliknande syndrom** från litteraturen och spontana rapporter (som i vissa fall inkluderar ett nära tidsmässigt samband och en positiv utsättning) anser PRAC att ett orsakssamband mellan diltiazem och lupusliknande syndrom är åtminstone en rimlig möjlighet. PRAC drog slutsatsen att produktinformationen för läkemedel som innehåller diltiazem ska ändras i enlighet med detta.
- b) Med avseende på tillgängliga data om läkemedelsinteraktionen från litteraturen och en sannolik verkningsmekanism anser PRAC att ett orsakssamband mellan diltiazem och **läkemedelsinteraktionen med lomitapid** är åtminstone en rimlig möjlighet. PRAC drog slutsatsen att produktinformationen för läkemedel som innehåller diltiazem ska ändras i enlighet med detta.
- c) Med avseende på tillgängliga data om **njursvikt** sekundärt till minskad renal perfusion hos patienter med nedsatt vänsterkammarmfunktion, svår bradykardi eller svår hypotoni från litteraturen, spontana rapporter och med avseende på en sannolik verkningsmekanism, anser PRAC att ett orsakssamband mellan diltiazem och njursvikt sekundärt till minskad renal perfusion hos patienter med nedsatt vänsterkammarmfunktion, svår bradykardi eller svår hypotoni är åtminstone en rimlig möjlighet. PRAC drog slutsatsen att produktinformationen för läkemedel som innehåller diltiazem ska ändras i enlighet med detta.
- d) Med avseende på tillgängliga data om risken för **akut njurskada** sekundärt till hypotoni vid **överdosering** av diltiazem från litteraturen, spontana rapporter och med avseende på en sannolik verkningsmekanism, anser PRAC att ett orsakssamband mellan överdosering av diltiazem och risken för akut njurskada sekundärt till hypotoni är åtminstone en rimlig möjlighet. PRAC drog slutsatsen att produktinformationen för läkemedel som innehåller diltiazem ska ändras i enlighet med detta.

CMD(h) instämmer i PRAC:s vetenskapliga slutsatser.

Skäl att ändra villkoren för godkännande för försäljning

Baserat på de vetenskapliga slutsatserna för diltiazem anser CMD(h) att nytta-riskförhållandet för läkemedlet (läkemedlen) som innehåller diltiazem är oförändrat under förutsättning att de föreslagna ändringarna görs i produktinformationen.

CMD(h) anser att godkännandena för försäljning av produkter som omfattas av denna PSUR-bedömning ska ändras. I den mån ytterligare läkemedel som innehåller diltiazem för närvarande är godkända i EU eller genomgår framtida godkännandeförfaranden i EU, rekommenderar CMD(h) att berörd medlemsstat och sökanden/innehavare av godkännande för försäljning tar hänsyn till denna ståndpunkt.

Bilaga II

Ändringar i produktinformationen till det nationellt godkända läkemedlet (de nationellt godkända läkemedlen)

Ändringar som ska inkluderas i berörda avsnitt i produktinformationen (ny text **understruken och i fetstil**, borttagen text **genomstruken**)

Produktresumé

- Avsnitt 4.3

En kontraindikation ska läggas till enligt följande:

Samtidig användning av lomitapid (se avsnitt 4.5).

- Avsnitt 4.4

Varningar ska läggas till enligt följande:

Noggrann övervakning är nödvändig hos patienter med nedsatt vänsterkammerfunktion, bradykardi (risk för exacerbation) eller med ett AV-block av första graden eller förlängt PR-intervall på elektrokardiogram (risk för exacerbation och i sällsynta fall för totalt block).

Fall av akut njursvikt sekundärt till minskad renal perfusion har rapporterats hos patienter med befintlig hjärtsjukdom, särskilt nedsatt vänsterkammerfunktion, svår bradykardi eller svår hypotoni. Noggrann övervakning av njurfunktionen rekommenderas.

[...]

- Avsnitt 4.5

Interaktioner ska läggas till enligt följande:

Kombinationen kontraindicerad av säkerhetsskäl

[...]

Ivabradin

Samtidig användning med ivabradin är kontraindicerad på grund av den ytterligare hjärtfrekvenssänkande effekten som diltiazem har på ivabradin (se avsnitt 4.3).

Lomitapid

Diltiazem (en måttlig CYP3A4-hämmare) kan öka plasmakoncentrationen av lomitapid genom CYP3A4-hämning, vilket leder till ökad risk för förhöjda leverenzymvärden (se avsnitt 4.3).

[...]

- Avsnitt 4.8

Följande biverkning ska läggas till under organsystemklassen "Hud och subkutan vävnad" med frekvensen "ingen känd frekvens":

Lupusliknande syndrom

- Avsnitt 4.9

Tecken och symtom på överdosering ska ändras enligt följande:

De kliniska effekterna av akut överdosering kan innefatta uttalad hypotoni som leder till kollaps **och akut njurskada**, sinusbradykardi med eller utan isorytmisk dissociation, sinusarrest, atrioventrikulära retledningsstörningar och hjärtstillestånd.

Bipacksedel

- Avsnitt 2

Ta inte detta läkemedel om:

Du redan tar ett läkemedel innehållande lomitapid som används för behandling av höga kolesterolnivåer (se avsnitt: "Andra läkemedel och <X>").

Andra läkemedel och <X>

Ta inte detta läkemedel och tala om för läkaren särskilt om du tar:

Läkemedel innehållande lomitapid som används för behandling av höga kolesterolnivåer. Diltiazem kan öka koncentrationen av lomitapid, vilket kan leda till en ökad sannolikhet för och ökad allvarlighetsgrad av leverrelaterade biverkningar.

Varningar och försiktighet

Tala med läkare eller apotekspersonal innan du tar <X>

Om du har haft hjärtsvikt tidigare, har nytillkomna andningsbesvär, har långsamma hjärtslag eller har lågt blodtryck. Eftersom fall av njurskada hos patienter med sådana tillstånd har rapporterats kan din läkare behöva övervaka din njurfunktion.

- Avsnitt 3

Om du har tagit för stor mängd av <X>

Om du har tagit för många tabletter, kontakta läkare eller sök dig till en akutmottagning på sjukhus omedelbart. Ta läkemedelsförpackningen med dig. Detta för att läkaren ska veta vad du har tagit. Följande effekter kan förekomma: yrsel eller svaghetskänsla, dimsyn, smärta i bröstet, andnöd, svimning, ovanligt snabba eller långsamma hjärtslag, sluddrigt tal, förvirring, **nedsatt njurfunktion**, koma och plötslig död.

- Avsnitt 4

Eventuella biverkningar

Ingen känd frekvens (kan inte beräknas från tillgängliga data):

Ett tillstånd där kroppens försvarssystem angriper normal vävnad, vilket orsakar symtom såsom svullna leder, trötthet och hudutslag (så kallat "lupusliknande syndrom").

Bilaga III

Tidtabell för implementering av detta ställningstagande

Tidtabell för implementering av detta ställningstagande

Antagande av CMD(h):s ställningstagande:	Januari 2023 CMD(h)-möte
Överföring av översättningarna av ställningstagandets bilagor till nationella behöriga myndigheter:	12/03/2023
Medlemsstaternas implementering av ställningstagandet (inlämning av ändringen från innehavaren av godkännande för försäljning):	11/05/2023