

Příloha I

Vědecké závěry a zdůvodnění změny v registraci

Vědecké závěry

S ohledem na hodnotící zprávu výboru PRAC týkající se pravidelně aktualizovaných zpráv o bezpečnosti (PSUR) pro diltiazem byly přijaty tyto vědecké závěry:

- a) Vzhledem k dostupným údajům o **lupus-like syndromu** z literatury a spontánních hlášení, včetně některých případů blízké časové souvislosti a pozitivní dechallenge, považuje výbor PRAC kauzální souvislost mezi diltiazemem a lupus-like syndromem za přinejmenším odůvodněnou. Výbor PRAC dospěl k závěru, že informace o přípravcích obsahujících diltiazem mají být odpovídajícím způsobem doplněny.
- b) Vzhledem k dostupným údajům z literatury o lékové interakci a vzhledem k pravděpodobnému mechanismu účinku považuje výbor PRAC kauzální souvislost mezi diltiazemem a lékovou interakcí (**DDI**) s **lomitapidem** za přinejmenším odůvodněnou. Výbor PRAC dospěl k závěru, že informace o přípravcích obsahujících diltiazem mají být odpovídajícím způsobem doplněny.
- c) Vzhledem k dostupným údajům o **selhání ledvin** v důsledku snížené renální perfuze u pacientů se sníženou funkcí levé komory, těžkou bradykardií nebo těžkou hypotenzí z literatury a spontánních hlášení a s ohledem na pravděpodobný mechanismus účinku považuje výbor PRAC kauzální souvislost mezi diltiazemem a selháním ledvin v důsledku snížené renální perfuze u pacientů se sníženou funkcí levé komory, těžkou bradykardií nebo těžkou hypotenzí za přinejmenším odůvodněnou. Výbor PRAC dospěl k závěru, že informace o přípravcích obsahujících diltiazem mají být odpovídajícím způsobem doplněny.
- d) Vzhledem k dostupným údajům o riziku **akutního poškození ledvin** v důsledku hypotenze při **předávkování** diltiazemem z literatury a spontánních hlášení a s ohledem na pravděpodobný mechanismus účinku považuje výbor PRAC kauzální souvislost mezi předávkováním diltiazemem a rizikem akutního poškození ledvin v důsledku hypotenze za přinejmenším odůvodněnou. Výbor PRAC dospěl k závěru, že informace o přípravcích obsahujících diltiazem mají být odpovídajícím způsobem změněny.

Skupina CMDh souhlasí s vědeckými závěry výboru PRAC.

Zdůvodnění změny v registraci

Na základě vědeckých závěrů týkajících se diltiazemu skupina CMDh zastává stanovisko, že poměr přínosů a rizik léčivých přípravků obsahujících diltiazem zůstává nezměněný, a to pod podmínkou, že v informacích o přípravku budou provedeny navrhované změny.

Skupina CMDh dospěla ke stanovisku, že je nezbytná změna v registraci přípravků zahrnutých do procedury jednotného hodnocení PSUR. Vzhledem k tomu, že v EU jsou v současné době registrovány další léčivé přípravky s obsahem diltiazemu nebo jsou takové přípravky předmětem budoucích registračních řízení v EU, doporučuje skupina CMDh, aby zúčastněné členské státy a žadatelé/držitelé rozhodnutí o registraci řádně zvažili toto CMDh stanovisko.

Příloha II

**Změny v informacích o přípravku pro léčivý přípravek registrovaný / léčivé přípravky
registrované na vnitrostátní úrovni**

Změny, které mají být vloženy do příslušných bodů informací o přípravku (nový text podtržený a tučně, vymazaný text ~~přeškrtnutý~~)

Souhrn údajů o přípravku

- Bod 4.3

Do bodu Kontraindikace má být doplněno následující:

Současné užívání s lomitapidem (viz bod 4.5).

- Bod 4.4

Do bodu Upozornění má být doplněno následující:

Pečlivé sledování je nutné u pacientů se sníženou funkcí levé komory, bradykardií (riziko exacerbace) nebo s AV blokádou 1. stupně či prodlouženým PR intervalem zjištěným na elektrokardiogramu (riziko exacerbace a vzácně i úplné blokády).

U pacientů se stávajícím srdečním onemocněním, zejména se sníženou funkcí levé komory, těžkou bradykardií nebo těžkou hypotenzí, byly hlášeny případy akutního selhání ledvin v důsledku snížení renální perfuze. Doporučuje se pečlivé sledování funkce ledvin.

[...]

- Bod 4.5

Do bodu Interakce má být doplněno následující:

Kombinace kontraindikována z bezpečnostních důvodů

[...]

Ivabradin

Současné užívání s ivabradinem je kontraindikováno kvůli dalšímu účinku diltiazemu na snížení srdeční frekvence k ivabradinu (viz bod 4.3).

Lomitapid

Diltiazem (středně silný inhibitor CYP3A4) může zvyšovat plazmatické koncentrace lomitapidu prostřednictvím inhibice CYP3A4, což vede ke zvýšenému riziku zvýšení jaterních enzymů (viz bod 4.3).

[...]

- Bod 4.8

Následující nežádoucí účinek má být přidán do třídy orgánových systémů SOC Poruchy kůže a podkožní tkáň s četností „Není známo“:

Lupus-like syndrom

- Bod 4.9

Známky a příznaky předávkování mají být upraveny následovně:

Klinické účinky akutního předávkování mohou zahrnovat výraznou hypotenzi vedoucí ke kolapsu **a akutnímu poškození ledvin**, sinusovou bradykardii s isorytmickou disociací nebo bez ní, sinusovou zástavu, poruchy atrioventrikulárního vedení a srdeční zástavu.

Příbalová informace

- Bod 2

Neužívejte tento přípravek, pokud:

Již užíváte jiný léčivý přípravek obsahující lomitapid používaný k léčbě vysokých hladin cholesterolu (viz bod: „Další léčivé přípravky a <název přípravku>“).

Další léčivé přípravky a <název přípravku>

Zejména neužívejte tento přípravek a informujte svého lékaře, pokud užíváte:

Léčivé přípravky obsahující lomitapid používané k léčbě vysokých hladin cholesterolu. Diltiazem může zvýšit koncentraci lomitapidu, což může vést ke zvýšení pravděpodobnosti a závažnosti nežádoucích účinků souvisejících s játry.

Upozornění a opatření

Před užitím přípravku <název přípravku> se porad'te se svým lékařem nebo lékárníkem

Pokud máte v anamnéze srdeční selhání, novou dušnost, pomalý srdeční tep nebo nízký krevní tlak. Protože byly hlášeny případy poškození ledvin u pacientů s takovými stavy, může být nutné, aby Vám lékař sledoval funkci ledvin.

- Bod 3

Jestliže jste užil(a) více <název produktu>, než jste měl(a).

Jestliže jste užil(a) více tablet, než jste měl(a), sdělte to lékaři nebo jděte rovnou na pohotovostní oddělení nemocnice. Vezměte si s sebou balení léku. Je to proto, aby lékař věděl, co jste užil(a). Mohou se objevit následující účinky: pocit závratě nebo slabosti, rozmazané vidění, bolest na hrudi, dušnost, mdloby, neobvykle rychlý nebo pomalý srdeční tep, nezřetelná řeč, zmatenost, **snížení funkce ledvin**, kóma a náhlá smrt.

- Bod 4

Možné nežádoucí účinky

Není známo: četnost nelze z dostupných údajů určit

Stav, kdy obranný systém těla napadá normální tkáň, což způsobuje příznaky, jako jsou otoky kloubů, únava a vyrážky (nazývaný „lupus-like syndrom“).

Příloha III

Harmonogram pro implementaci závěrů

Harmonogram pro implementaci závěrů

Schválení závěrů skupinou CMDh:	na zasedání skupiny CMDh v lednu 2023
Předání přeložených příloh těchto závěrů příslušným národním orgánům:	12. března 2023
Implementace závěrů členskými státy (předložení změny držitelem rozhodnutí o registraci):	11. května 2023