

Anhang I

Wissenschaftliche Schlussfolgerungen und Gründe für die Änderung der Bedingungen der Genehmigung(en) für das Inverkehrbringen

Wissenschaftliche Schlussfolgerungen

Unter Berücksichtigung des PRAC-Beurteilungsberichts zum PSUR/zu den PSURs für Amiodaron wurden folgende wissenschaftlichen Schlussfolgerungen gezogen:

In Anbetracht der verfügbaren Daten aus der Literatur und Spontanberichten, einschließlich einer zeitlich passenden Abfolge der Arzneimittelwechselwirkung zwischen Amiodaron und Sirolimus, die zu einer erhöhten Sirolimus-Toxizität führt, ist der PRAC der Auffassung, dass die gewichtete kumulative Evidenz ausreichend ist, um einen kausalen Zusammenhang zu belegen. Der PRAC kam zu dem Schluss, dass die Produktinformationen von Arzneimitteln, die Amiodaron enthalten, geändert werden sollten, um diese Arzneimittelwechselwirkung mit Sirolimus entsprechend widerzuspiegeln. In Anbetracht der verfügbaren Daten aus der Literatur und Spontanberichten sieht der PRAC einen kausalen Zusammenhang zwischen Amiodaron und Nebenwirkungen Halluzination, Neutropenie, Agranulozytose und verminderte Libido zumindest als eine begründete Möglichkeit. Der PRAC kam zu dem Schluss, dass die Produktinformationen von Arzneimitteln, die Amiodaron enthalten, entsprechend geändert werden sollten.

Die CMDh stimmt den wissenschaftlichen Schlussfolgerungen des PRAC zu.

Gründe für die Änderung der Bedingungen der Genehmigung(en) für das Inverkehrbringen

Die CMDh ist auf der Grundlage der wissenschaftlichen Schlussfolgerungen für Amiodaron der Auffassung, dass das Nutzen-Risiko-Verhältnis des Arzneimittels/der Arzneimittel, das/die Amiodaron enthält/enhalten, vorbehaltlich der vorgeschlagenen Änderungen der Produktinformationen, unverändert ist.

Die CMDh nimmt die Position ein, dass die Genehmigung(en) für das Inverkehrbringen der Arzneimittel, die Gegenstand dieses PSUR-Bewertungsverfahrens (PSUSA) sind, geändert werden soll(en). Sofern weitere Arzneimittel, die Amiodaron enthalten, derzeit in der EU zugelassen sind oder künftigen Zulassungsverfahren in der EU unterliegen, empfiehlt die CMDh diese Genehmigungen für das Inverkehrbringen entsprechend zu ändern.

Anhang II

Änderungen der Produktinformation des/der national zugelassenen Arzneimittel(s)

In die entsprechenden Abschnitte der Produktinformation aufzunehmende Änderungen (neuer Text ist **unterstrichen und fett**, gelöschter Text ist ~~durchgestrichen~~)

Zusammenfassung der Merkmale des Arzneimittels

- Abschnitt 4.5

Die folgende Wechselwirkung sollte ergänzt werden:

CYP3A4-Substrate

- *Andere von CYP3A4 metabolisierte Arzneimittel:* Beispiele solcher Arzneimittel sind Lidocain, **Sirolimus**, Tacrolimus, Sildenafil, Fentanyl, Midazolam, Triazolam, Dihydroergotamin, Ergotamin und Colchicin.

- Abschnitt 4.8

Die folgende Nebenwirkung sollte unter der Systemorganklasse Psychiatrische Erkrankungen mit der Häufigkeit „häufig“ ergänzt werden:

- **Verminderte Libido**

Die folgende Nebenwirkung sollte unter der Systemorganklasse Psychiatrische Erkrankungen mit der Häufigkeit „nicht bekannt“ ergänzt werden:

- **Halluzination**

Die folgenden Nebenwirkungen sollten unter der Systemorganklasse Erkrankungen des Blutes und des Lymphsystems mit der Häufigkeit „nicht bekannt“ ergänzt werden:

- **Neutropenie**
- **Agranulozytose**

Packungsbeilage

- Abschnitt 2 - Was sollten Sie vor der <Einnahme> <Anwendung> von X beachten?
Unterabschnitt „<Einnahme> <Anwendung> von X zusammen mit anderen Arzneimitteln“

X kann die Wirkung folgender Arzneimittel verstärken:

Ciclosporin, ~~und~~ Tacrolimus **und Sirolimus** – wird angewendet, um eine Abstoßung von Transplantaten zu verhindern

- Abschnitt 4 - Welche Nebenwirkungen sind möglich?

Häufig (kann bis zu 1 von 10 Behandelten betreffen)

- **Verminderter Sexualtrieb**

Nicht bekannt (Häufigkeit auf Grundlage der verfügbaren Daten nicht abschätzbar)

- **Sehen, Hören oder Fühlen von Dingen, die nicht vorhanden sind (Halluzinationen).**

- Sie können häufiger Infektionen bekommen als gewöhnlich. Dies könnte durch eine Abnahme der Anzahl weißer Blutkörperchen verursacht werden (Neutropenie).
- Starke Verminderung der Anzahl weißer Blutkörperchen, wodurch Infektionen wahrscheinlicher werden (Agranulozytose).

Anhang III

Zeitplan für die Umsetzung dieser Stellungnahme

Zeitplan für die Umsetzung dieser Stellungnahme

Annahme der Stellungnahme der CMDh:	Sitzung der CMDh im September 2021
Übermittlung der Übersetzungen der Anhänge der Stellungnahme an die zuständigen nationalen Behörden:	31. Oktober 2021
Umsetzung der Stellungnahme durch die Mitgliedstaaten (Einreichung der Änderung durch den Inhaber der Genehmigung für das Inverkehrbringen):	30. Dezember 2021