

## **Annexe I**

### **Conclusions scientifiques et motifs de la modification des termes de la/des autorisation(s) de mise sur le marché**

## **Conclusions scientifiques**

Compte tenu du rapport d'évaluation du PRAC relatif aux PSUR concernant l'amiodarone, les conclusions scientifiques sont les suivantes :

Au vu des données disponibles dans la littérature et des rapports sur des cas spontanés, notamment une chronologie compatible sur l'interaction médicamenteuse entre l'amiodarone et le sirolimus entraînant une augmentation de la toxicité du sirolimus, le PRAC considère que les preuves cumulées pondérées suffisent à étayer un lien causal. Par conséquent, le PRAC a conclu que les informations sur les produits contenant de l'amiodarone devaient être modifiées pour refléter cette interaction médicamenteuse avec le sirolimus.

Au vu des données disponibles dans la littérature et via les rapports sur des cas spontanés, le PRAC considère qu'un lien causal entre l'amiodarone et les effets indésirables suivants : hallucinations, neutropénie, agranulocytose et diminution de la libido constitue au moins une possibilité raisonnable. Le PRAC a conclu que les informations sur les produits contenant de l'amiodarone devaient être modifiées en conséquence.

Le CMDh approuve les conclusions scientifiques formulées par le PRAC.

## **Motifs de la modification des termes de la/des autorisation(s) de mise sur le marché**

Sur la base des conclusions scientifiques relatives à l'amiodarone, le CMDh estime que le rapport bénéfice-risque du/des médicament(s) contenant de l'amiodarone demeure inchangé, sous réserve des modifications proposées des informations sur le produit.

Le CMDh est parvenu à la conclusion selon laquelle l'autorisation/les autorisation(s) de mise sur le marché des produits, dans le cadre de cette évaluation unique sur les PSUR, doit/doivent être modifiées. Dans la mesure où d'autres médicaments contenant de l'amiodarone sont actuellement autorisés dans l'UE ou sont susceptibles de faire l'objet de procédures d'autorisation dans l'UE à l'avenir, le CMDh recommande que les États membres concernés et le demandeur/titulaire de l'AMM tiennent compte de la position du CMDh.

## **Annexe II**

**Modifications apportées aux informations sur le produit du ou des médicament(s) autorisé(s) au niveau national**

**Modifications à apporter aux rubriques concernées des informations sur le produit** (le nouveau texte **est souligné et en gras**, le texte supprimé est barré)

### Résumé des caractéristiques du produit

- Rubrique 4.5

L'interaction doit être ajoutée comme suit :

*Substrats du CYP P450 3A4*

- *Autres médicaments métabolisés par le cytochrome P450 3A4* : de tels médicaments incluent, par exemple, la lidocaïne, le **sirolimus**, le tacrolimus, le sildénafil, le fentanyl, le midazolam, le triazolam, la dihydroergotamine, l'ergotamine et la colchicine.

- Rubrique 4.8

La réaction indésirable suivante doit être ajoutée sous la classe de système d'organes (*system organ class*, SOC) « Affections psychiatriques » avec une fréquence « fréquente » :

- **Diminution de la libido**

La réaction indésirable suivante doit être ajoutée sous la classe de système d'organes « Affections psychiatriques » avec une fréquence « indéterminée » :

- **Hallucination**

Les réactions indésirables suivantes doivent être ajoutées sous la classe de système d'organes « Affections hématologiques et du système lymphatique » avec une fréquence « indéterminée » :

- **Neutropénie**
- **Agranulocytose**

### Notice

- Rubrique 2 – Quelles sont les informations à connaître avant d'utiliser <médicament>

<médicament> peut renforcer les effets des médicaments suivants :

la ciclosporine, le tacrolimus **et le sirolimus**, utilisés pour aider à prévenir le rejet de greffes

- Rubrique 4 - 4. Quels sont les effets indésirables éventuels ?

Fréquents (peuvent affecter jusqu'à 1 personne sur 10)

- **Diminution de la libido**

Fréquence indéterminée (ne peut être estimée sur la base des données disponibles)

- **Voir, entendre ou ressentir des choses qui n'existent pas (hallucinations)**
- **Vous risquez de contracter plus d'infections que d'habitude. Cela peut être dû à une diminution du nombre de globules blancs (neutropénie).**
- **Forte diminution du nombre de globules blancs, ce qui rend les infections plus probables (agranulocytose).**

### **Annexe III**

#### **Calendrier de mise en œuvre de cet avis**

## Calendrier de mise en œuvre de cet avis

Adoption de l'avis du CMDh :	Réunion du CMDh de septembre 2021
Transmission des traductions des annexes de l'avis aux autorités nationales compétentes :	31/10/2021
Mise en œuvre de l'avis par les États membres (soumission de la modification par le titulaire de l'autorisation de mise sur le marché):	30/12/2021