Allegato I

**Conclusioni scientifiche e motivazioni per la variazione dei termini dell'autorizzazione
all'immissione in commercio**

Conclusioni scientifiche

Tenendo conto della valutazione del Comitato per la valutazione dei rischi in farmacovigilanza (*Pharmacovigilance and Risk Assessment Committee, PRAC*) del Rapporto periodico di aggiornamento sulla sicurezza (*Periodic Safety Update Report, PSUR*) per amiodarone, le conclusioni scientifiche sono le seguenti:

Alla luce dei dati disponibili in letteratura e delle segnalazioni spontanee, inclusa la cronologia compatibile sull'interazione farmacologica tra amiodarone e sirolimus che porta ad un aumento della tossicità del sirolimus, il PRAC ritiene che l'evidenza cumulativa ponderata sia sufficiente a supportare una relazione causale. Il PRAC ha concluso che le informazioni sui prodotti contenenti amiodarone devono essere modificate per riflettere di conseguenza questa interazione farmacologica con sirolimus.

Alla luce dei dati disponibili in letteratura e delle segnalazioni spontanee, il PRAC ritiene che una relazione causale tra amiodarone e le seguenti reazioni avverse: allucinazioni, neutropenia, agranulocitosi e diminuzione della libido sia almeno una possibilità ragionevole. Il PRAC ha concluso che le informazioni sui prodotti contenenti amiodarone devono essere modificate di conseguenza.

Il Comitato per le procedure di mutuo riconoscimento e decentrate (*Co-ordination group for Mutual recognition and Decentralised procedures - human, CMDh*) concorda con le conclusioni scientifiche del PRAC.

Motivazioni per la variazione dei termini dell'autorizzazione all'immissione in commercio

Sulla base delle conclusioni scientifiche su amiodarone, il CMDh ritiene che il rapporto beneficio/rischio dei medicinali contenenti amiodarone sia invariato fatte salve le modifiche proposte alle informazioni sul medicinale.

Il CMDh raccomanda la variazione dei termini dell'autorizzazione all'immissione in commercio dei medicinali oggetto di questa valutazione unica degli PSUR. Nella misura in cui altri medicinali contenenti amiodarone fossero attualmente autorizzati o fossero oggetto di future procedure di autorizzazione nella UE, il CMDh raccomanda che gli Stati Membri coinvolti e i richiedenti/titolari delle autorizzazioni all'immissione in commercio tengano nella dovuta considerazione il presente parere del CMDh.

Allegato II

Modifiche alle informazioni sul medicinale dei medicinali autorizzati a livello nazionale

Modifiche da inserire nei paragrafi pertinenti delle informazioni sul medicinale (testo nuovo **sottolineato e in grassetto**, testo eliminato ~~barrato~~)

Riassunto delle caratteristiche del prodotto

- Paragrafo 4.5

L'interazione deve essere aggiunta come segue:

Substrati del CYP P450 3A4

- *Altri farmaci metabolizzati dal citocromo P450 3A4*: esempi di tali farmaci sono lidocaina, **sirolimus**, tacrolimus, sildenafil, fentanil, midazolam, triazolam, diidroergotamina, ergotamina e colchicina.

- Paragrafo 4.8

La seguente reazione avversa deve essere aggiunta sotto la Classificazione per Sistemi e Organi Disturbi psichiatrici con frequenza comune:

- **Diminuzione della libido**

La seguente reazione avversa deve essere aggiunta sotto la Classificazione per Sistemi e Organi Disturbi psichiatrici con frequenza non nota:

- **Allucinazioni**

Le seguenti reazioni avverse devono essere aggiunte sotto la Classificazione per Sistemi e Organi Patologie del sistema emolinfopoietico con frequenza non nota:

- **Neutropenia**
- **Agranulocitosi**

Foglio illustrativo

- Sezione 2 – Cosa deve sapere prima di prendere <medicinale>

<medicinale> può aumentare l'effetto dei seguenti medicinali:

Ciclosporina, ~~and~~ tacrolimus **e sirolimus** – utilizzati per aiutare a prevenire il rigetto dei trapianti

- Sezione 4 – Possibili effetti indesiderati

Effetti indesiderati comuni (possono interessare fino a 1 persona su 10)

- **Diminuzione del desiderio sessuale**

Non noti ((la frequenza non può essere stabilita sulla base dei dati disponibili))

- **Vedere, sentire o percepire cose che non ci sono (allucinazioni).**
- **Potrebbe contrarre più infezioni del solito. Ciò potrebbe essere causato da una diminuzione del numero dei globuli bianchi (neutropenia).**
- **Grave riduzione del numero di globuli bianchi che rende più probabili le infezioni (agranulocitosi).**

Allegato III

Tempistica per l'attuazione del presente parere

Tempistica per l'attuazione del presente parere

Adozione del parere del CMDh:	riunione del CMDh di Settembre 2021
Trasmissione delle traduzioni degli allegati del parere alle autorità nazionali competenti:	31 Ottobre 2021
Attuazione del parere da parte degli Stati membri (presentazione della variazione da parte del titolare dell'autorizzazione all'immissione in commercio):	30 Dicembre 2021