

Bijlage I

Wetenschappelijke conclusies en redenen voor de wijziging van de voorwaarden van de vergunning(en) voor het in de handel brengen

Wetenschappelijke conclusies

Rekening houdend met het beoordelingsrapport van het Risicobeoordelingscomité voor geneesmiddelenbewaking (PRAC) over de periodieke veiligheidsupdate(s) (PSUR('s)) voor amiodaron, heeft de CMD(h) de volgende wetenschappelijke conclusies getrokken:

Gezien de beschikbare gegevens in de literatuur en van spontane meldingen, waaronder compatibele chronologie over de geneesmiddelinteractie tussen amiodaron en sirolimus, wat leidt tot verhoogde sirolimustoxiciteit, is het PRAC van mening dat het gewogen cumulatieve bewijs voldoende is om een causaal verband te ondersteunen. Het PRAC concludeerde dat de productinformatie van producten die amiodaron bevatten, dienovereenkomstig moet worden gewijzigd om deze geneesmiddelinteractie met sirolimus weer te geven.

Gezien de beschikbare literatuurgegevens en spontane meldingen acht het PRAC een oorzakelijk verband tussen amiodaron en de volgende ongewenste reacties: hallucinatie, neutropenie, agranulocytose en verminderd libido op zijn minst een redelijke mogelijkheid. Het PRAC concludeerde dat de productinformatie van producten die amiodaron bevatten dienovereenkomstig moet worden gewijzigd.

De CMD(h) stemt in met de door het PRAC getrokken wetenschappelijke conclusies.

Redenen voor de wijziging van de voorwaarden verbonden aan de vergunning(en) voor het in de handel brengen

Op basis van de wetenschappelijke conclusies voor amiodaron is de CMD(h) van mening dat de baten-risicoverhouding van het (de) geneesmiddel(en) dat (die) amiodaron bevat(ten) ongewijzigd blijft op voorwaarde dat de voorgestelde wijzigingen in de productinformatie worden aangebracht.

De CMD(h) is van mening dat de vergunning(en) voor het in de handel brengen van producten die binnen het toepassingsgebied van deze enkelvoudige PSUR-beoordeling vallen, dient (dienen) te worden gewijzigd. Voor zover bijkomende geneesmiddelen die amiodaron bevatten op dit moment in de EU zijn goedgekeurd of aan toekomstige goedkeuringsprocedures in de EU onderhevig zijn, adviseert de CMD(h) dat de betrokken lidstaten en de aanvragers/handelsvergunninghouders rekening houden met dit standpunt van de CMD(h).

Bijlage II

Wijzigingen in de productinformatie van het (de) nationaal geregistreerde geneesmiddel(en)

Wijzigingen die opgenomen dienen te worden in de relevante rubrieken van de productinformatie (nieuwe tekst **onderstreept en vetgedrukt**, verwijderde tekst ~~doorgehaald~~)

Samenvatting van de productkenmerken

- Rubriek 4.5

De interactie moet als volgt worden toegevoegd:

CYP P450 3A4 substraten

- *Andere geneesmiddelen die gemetaboliseerd worden door cytochroom P450 3A4: voorbeelden van dergelijke geneesmiddelen zijn lidocaïne, **sirolimus**, tacrolimus, sildenafil, fentanyl, midazolam, triazolam, dihydroergotamine, ergotamine en colchicine.*

- Rubriek 4.8

De volgende bijwerking dient te worden toegevoegd onder de systeem/orgaanklasse 'Psychische stoornissen' met een frequentie 'vaak':

- **Verminderd libido**

De volgende bijwerking dient te worden toegevoegd onder de systeem/orgaanklasse 'Psychische stoornissen' met een frequentie 'niet bekend':

- **Hallucinatie**

De volgende bijwerking(en) dient/dienen te worden toegevoegd onder de systeem/orgaanklasse 'Bloed- en lymfestelselaandoeningen' met een frequentie 'niet bekend':

- **Neutropenie**
- **Agranulocytose**

Bijsluiter

- Rubriek 2 – Wanneer mag u dit medicijn niet gebruiken of moet u er extra voorzichtig mee zijn?

<geneesmiddel> kan het effect van de volgende geneesmiddelen verhogen:

Ciclosporine, en tacrolimus **en sirolimus** – worden gebruikt om afstoting van transplantaten te helpen voorkomen

- Rubriek 4 – Mogelijke bijwerkingen

Vaak voorkomende bijwerkingen (kunnen optreden bij 1 op de 10 gebruikers)

- **Minder zin in seks hebben**

Niet bekend (frequentie kan met de beschikbare gegevens niet worden bepaald)

- **Dingen zien, horen of voelen die er niet zijn (hallucinaties)**
- **U kunt meer infecties krijgen dan normaal. Dit kan worden veroorzaakt door een afname van het aantal witte bloedcellen (neutropenie).**
- **Ernstige afname van het aantal witte bloedcellen waardoor infecties waarschijnlijker worden (agranulocytose).**

Bijlage III

Tijdschema voor de tenuitvoerlegging van deze aanbeveling

Tijdschema voor de tenuitvoerlegging van deze aanbeveling

Vaststelling van de CMD(h)-aanbeveling:	september 2021, bijeenkomst van de CMD(h)
Overdracht van de vertalingen van de bijlagen bij de aanbeveling aan de nationale bevoegde instanties:	31 oktober 2021
Tenuitvoerlegging van de aanbeveling door de lidstaten (indiening van de wijziging door de houder van de vergunning voor het in de handel brengen):	30 december 2021