



EUROPEAN MEDICINES AGENCY
SCIENCE MEDICINES HEALTH

22 July 2015
EMA/586086/2015
Procedure Management and Committees Support

CMDh Scientific conclusions and grounds for variation, amendments to the Product Information and timetable for the implementation (all EU languages included)

Active substance: amiodarone

Procedure no.: PSUSA/00000166/201412



Приложение I

Научни заключения и основания за промяна на условията на разрешенията за употреба

Научни заключения

Предвид оценъчния доклад на PRAC относно ПАДБ за амиодарон, научните заключения са, както следва:

Анафилаксия/анафилактоидна реакция (само за перорални форми)

Разгледани са 270 спонтанни случая на анафилаксия: 21 случая, където не съществува алтернативно обяснение и 4 със съпоставимо време на първа проява и повторна проява, след спиране на лечението, от които 1 с позитивен алергологичен тест за специфичен IgE към амиодарон. Известно е, че анафилаксия, включително анафилактичен шок, са съобщени при употребата на амиодарон (източник Micromedex). Анафилактичен шок вече е описан в кратката характеристика на продукта, на продуктите съдържащи амиодарон за интравенозно приложение (i.v.), като много рядка нежелана реакция.

Въз основа на представените данни, „анафилактичен шок“ трябва да бъде добавен към точка 4.8 на КХП на всички таблетки, съдържащи амиодарон, с честота: „с неизвестна честота“.

Симптоми на паркинсонизъм (само за перорални лекарствени форми)

Разгледани са общо 44 случая със съобщения за паркинсонизъм или подобни симптоми; 27 от тези случаи са били след приложение на перорални лекарствени форми. При 7 от случаите хронологична връзка е възможна и не е намерено алтернативно обяснение, при 26 от случаите хронологична връзка е възможна, но съпътстващите заболявания може да дадат алтернативно обяснение.

В научната литература има 2 съответстващи статии, които имат отношение към съпътстващите заболявания. В няколко учебника (Martindale, Meyler's и Micromedex) се упоменава за съобщения за паркинсонов тремор, атаксия, акинезия и брадикинезия при терапия с амиодарон.

Въз основа на представените доказателства, където е възможна причинно-следствена връзка с амиодарон и съобщенията в световната научна литература и учебниците по лекарствена безопасност, „паркинсонизъм“ трябва да се добави в точка 4.8. на КХП на всички продукти, съдържащи амиодарон с честота: „с неизвестна честота“.

Паросмия (необичайно усещане за мирис) (само за перорални лекарствени форми)

Разгледани са общо 20 случая: 1 с повторна проява при възобновяване лечението, и 14 при които е възможна хронологична връзка. В две публикации се съобщава за връзка между амиодарон и изменения в обонянието. В едно ретроспективно проучване в САЩ има съобщения за необичайно усещане за мирис при 1-3% от пациентите, лекувани с амиодарон в перорална лекарствена форма.

Въз основа на представените доказателства, „паросмия“ трябва да се добави в точка 4.8. на КХП на всички таблетки, съдържащи амиодарон с честота: „с неизвестна честота“.

Объркване/делириум (за всички лекарствени форми)

Описани са 97 случая, като при четири от тях има повторна проява при възобновяване на лечението, 29 са със съпоставимо време на първа проява и спиране на лечението, и 7 случая със съпоставима хронологична връзка. Объркване/делириум са споменати в няколко учебника (като Martindale, Meyler's и Micromedex), но не е установена биологична правдоподобност.

Въз основа на представените доказателства, „объркване/делириум“ трябва да се добави в точка 4.8. на КХП на всички продукти, съдържащи амиодарон с честота: „с неизвестна честота“.

Запек (само за таблетки)

Разгледани са 67 случая на запек, от които 40 са се появили при прием на перорален амиодарон; 10 случая без алтернативно обяснение и с повторна проява след спиране на лечението. В 2 клинични изпитвания има съобщения за запек диспропорционално в групата на амиодарон: в проучването European Myocardial Infarction Amiodarone Trial (EMIAT), запек е наблюдаван при 0,50% в групата на плацебо, в сравнение с 1,08% при амиодарон, а в изпитването DIONYSIS, запек е наблюдаван при 0,8% с дронедаарон и 4,7% с амиодарон.

Въз основа на представените доказателства, „запек“ трябва да се добави в точка 4.8. от КХП на лекарствени продукти, съдържащи амиодарон за перорално приложение.

Сухота в устата (само за таблетки)

Разгледани са двадесет и девет (29) спонтанни съобщения, от които 9 случая показват възможна връзка с лекарството. Клиничното изпитване EMIAT също показва по-висок брой на събитията в групата с амиодарон, в сравнение с групата на плацебо (0.81% (n=6) спрямо 0.13% (n=1)).

Въз основа на тези доказателства, „сухота в устата“ трябва да се добави в точка 4.8. на всички лекарствени продукти, съдържащи амиодарон за перорално приложение. Честотата трябва да се основава на данните от клиничните изпитвания, което означава, че честота: „нечести“ е подходяща.

Екзема (за всички форми)

Разгледани са четиридесет и един (41) вероятно свързани постмаркетингови съобщения. В клиничното изпитване DIONYSOS, дерматит и екзема са докладвани с обща честота 1,6% в двете групи.

Въз основа на съобщената честота от клинични изпитвания и фактът, че екзема присъства вече при лекарство от същия клас (дронедаарон), плюс наличието на 41 възможно свързани постмаркетингови съобщения, „екзема“ трябва да се включи в точка 4.8. на всички лекарствени продукти, съдържащи амиодарон с честота: „чести“.

Намален апетит

Разгледани са сто петдесет и четири (154) случая на намален апетит при перорален прием на амиодарон с възможна хронологична връзка. В 7 случая не са намерени смущаващи фактори; 3 са с повторна проява след спиране на лечението. При клинични изпитвания се наблюдава анорексия в групата на лекуваните с амиодарон (проучване EMIAT). Загуба на апетит и анорексия също са наблюдавани при едно ретроспективно проучване.

Въз основа на представените данни „намален апетит“ трябва да се добави в КХП на амиодарон с честота: „с неизвестна честота“.

Тежки кожни реакции, с особена важност - токсична епидермална некролиза (ТЕН) и синдром на Stevens Johnson (SJS) за всички форми)

Има 13 случая на булозен дерматит с предполагаема хронологична връзка, но при тези случаи има много едновременно прилагани лекарства и лекарства които вероятно имат връзка със случаите, което може да даде алтернативно обяснение (особено ванкомицин, сулфаметоксазол/триметоприм, фуросемид).

Има 6 случая на еритема мултиформе (ЕМ) с предполагаема хронологична връзка, липса на алтернативно обяснение и 2 случая с повторна проява след спиране на лечението, но те са се появили по време на лечението на НЛР и повторната проява при спиране на лечението не може да бъде напълно свързан с лекарството.

Има 12 случая на SJS, от които един с вероятна повторна проява след спиране на лечението (тъй като приемът на всички лекарства е преустановен, то е трудно да се установи причинно-следствена връзка) и при повечето случаи е имало смущаващи, вероятно свързани със случаите лекарства.

Има 14 случая на ТЕН, от които един с повторна проява след спиране на лечението, една повторна поява в отсъствие на лечение, един случай започнал след спиране на амиодарон и при поне 11 случая, вероятно свързаните с появата им лекарства усложняват установяването на причинно-следствена връзка. Оказва се обаче, че другите лекарства са използвани продължително време, което подкрепя причинно-следствената връзката с амиодарон.

Доказателствата са доста ограничени, въпреки това, имайки предвид високата степен на смъртност и това, че не може да бъде изключена причинно-следствената връзка с амиодарон, добавянето на тези реакции в КХП на двете лекарствени форми е препоръчително с честота: „с неизвестна честота“.

Лекарствена реакция с еозинофилия и системни симптоми (ЛРЕСС) (за всички форми)

Всичките 13 съобщени случая имат вероятно свързани с проявата им лекарства, някои от които с вече установена връзка с ЛРЕСС (напр. алопуринол, ванкомицин). Въпреки това, на основание на хронологията и описанието на случаите не може да се отхвърли възможната причинно-следствена връзка, затова е решено ЛРЕСС да се включи в КХП на двете форми.

Панкреатит

Анализирани са общо 60 медицински потвърдени случая, 49 от които с перорален прием на амиодарон. 25 имат предполагаема хронологична връзка и 3 имат повторна проява при възобновяване на лечението. В допълнение, в литературата са добре описани 6 случая и едно скорошно проучване „случай-контрола“, публикувано в JAMA през март 2015, също свидетелства за потенциална връзка между амиодарон и панкреатит (OR=1.53 (1.24-1.88)).

Следователно, спрямо наличните данни относно амиодарон, PRAC смята, че промените в продуктовата информация на л продукти, съдържащи амиодарон, изброени в анекса на този оценен доклад са оправдани.

CMDh се съгласява с научните заключения на PRAC.

Основания за препоръчване на промяната в условията на разрешението(ята) за употреба

Въз основа на научните заключения за амиодарон CMDh счита, че отношението полза/риск на лекарствените продукти, съдържащи амиодарон, е благоприятно с предложените промени в продуктовата информация.

CMDh достигна до становище, че разрешенията за употреба на продуктите, попадащи в обхвата на настоящата единна оценка на ПАДБ, трябва да бъдат изменени. В случаите, при които други лекарствени продукти, съдържащи амиодарон са понастоящем разрешени за употреба в ЕС или са предмет на бъдещи процедури по разрешаване за употреба в ЕС, CMDh препоръчва да бъде направена съответната промяна в разрешенията за употреба.

Приложение II

**Изменения в продуктова информация на лекарствените продукти,
разрешени по национални процедури**

Изменения, които трябва да бъдат включени в съответните точки на кратката характеристика на продукта

- Точка 4.8 (всички лекарствени продукти, съдържащи амиодарон за перорално приложение)

Следните нежелани реакции трябва да се добавят под съответния SOC, както следва:

Нарушения на имунната система

С неизвестна честота: **анафилактична реакция, анафилактичен шок**

Гастроинтестинални нарушения

Чести: **запек**

Нечести: **сухота в устата**

С неизвестна честота: **панкреатит (остър)**

Нарушения на метаболизма и храненето

С неизвестна честота: **намален апетит**

Нарушения на нервната система

С неизвестна честота: **паркинсонизъм, паросмия**

Психични нарушения

С неизвестна честота: **делириум (включително объркване)**

Нарушения на кожата и подкожната тъкан

Чести: **екзема**

С неизвестна честота: **тежки кожни реакции като токсична епидермална некролиза (ТЕН), синдром на Stevens- Johnson , булозен дерматит, лекарствена реакция с еозинофилия и системни симптоми (DRESS).**

- Точка 4.8 (за всички лекарствени продукти , съдържащи амиодарон за i.v. приложение)

Следните нежелани реакции трябва да бъдат добавени под съответния SOC, както следва:

Гастроинтестинални нарушения

С неизвестна честота: **панкреатит (остър)**

Психични нарушения

С неизвестна честота: **делириум (включително объркване)**

Нарушения на кожата и подкожната тъкан

Чести: **екзема**

С неизвестна честота: **тежки кожни реакции като токсична епидермална некролиза (ТЕН), синдром на Стивън-Джонсън, булозен дерматит, лекарствена реакция, с еозинофилия и системни симптоми (DRESS).**

Изменения, които да бъдат включени в съответните точки в ЛП

Следните нежелани реакции трябва да бъдат добавени в точка 4 от Листовката за пациента на всички перорални продукти, съдържащи амиодарон:

Чести (могат да засегнат до 1 на 10 души)

Запек

Сърбящ, червен обрив (екзема)

Нечести (могат да засегнат до 1 на 10 души)

Сухота в устата

С неизвестна честота (честотата не може да бъде установена от наличните данни)

Тежки алергични реакции (анафилактична реакция, анафилактичен шок); остро възпаление на панкреаса (остър панкреатит); намален апетит; необичайни мускулни движения, скованост, треперене и безпокойство (паркинсонизъм); необичайно усещане за миризми (паросмия); объркване (делириум); животозастрашаващи кожни реакции, характеризиращи се с обрив, мехури, лющене на кожата и болка (токсична епидермална некролиза (ТЕН), синдром на Стивънс-Джонсън, булозен дерматит, лекарствена реакция, с еозинофилия и системни симптоми (DRESS)).

Следните нежелани реакции трябва да бъдат добавени в точка 4 от Листовката за пациента на всички интравенозни продукти, съдържащи амиодарон:

Чести (могат да засегнат до 1 на 10 души)

Сърбящ, червен обрив (екзема)

С неизвестна честота (честотата не може да бъде установена от наличните данни)

Остро възпаление на панкреаса (остър панкреатит); объркване (делириум); животозастрашаващи кожни реакции, характеризиращи се с обрив, мехури, лющене на кожата и болка (токсична епидермална некролиза (ТЕН), синдром на Стивънс-Джонсън, булозен дерматит, лекарствена реакция, с еозинофилия и системни симптоми (DRESS)).

Приложение III

График за прилагане на настоящото становище

График за изпълнение на решението:

Приемане на решението от CMDh:	заседание на CMDh през месец юли
Предаване на преводите на приложенията към решението на националните компетентни органи:	5 Септември 2015
Изпълнение на решението от държавите членки:	4 Ноември 2015

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 amiodaron byly přijaty tyto vědecké závěry:

Anafylaxe/anafylaktoidní reakce (pouze perorální lékové formy)

Bylo přezkoumáno celkem 270 spontánních případů anafylaxe: 21 případů, u nichž neexistovalo alternativní vysvětlení a 4 případy s kompatibilním časem nástupu (time-to-onset, TTO) a s pozitivní reakcí na vysazení (de-challenge, DC), z toho 1 případ s alergologickým testem IgE specificky pozitivním pro amiodaron. Při používání amiodaronu jsou známy případy výskytu anafylaxe, včetně anafylaktického šoku (zdroj: Micromedex). Anafylaktický šok je již uveden jako velmi vzácný nežádoucí účinek v SmPC intravenózně podávaných (IV) léčivých přípravků obsahujících amiodaron.

Dle předložených údajů má být anafylaktický šok zařazen do bodu 4.8 SmPC všech perorálně podávaných léčivých přípravků obsahujících amiodaron s frekvencí „Není známo“.

Příznaky parkinsonismu (pouze perorální lékové formy)

Bylo přezkoumáno celkem 44 případů uvádějících parkinsonismus nebo přidružené příznaky; celkem 27 z těchto případů bylo nahlášeno u perorální lékové formy. V 7 případech je možná časová souvislost a nebylo zjištěno jiné zdůvodnění; u 26 případů je možná chronologie, ale přidružené okolnosti mohou poskytovat alternativní vysvětlení.

Ve vědecké literatuře existují dva významné články týkající se tohoto vztahu a v několika publikacích (Martindale, Meyler's a Micromedex) je uvedeno, že v souvislosti s terapií amiodaronem byly hlášeny parkinsonický třes, ataxie, akineze a bradykineze.

Dle předložených dat, kde je kauzální role amiodaronu pravděpodobná, údajů ze světové vědecké literatury a dle hlavních farmakovigilančních publikací má být „parkinsonismus“ zařazen do bodu 4.8 SmPC všech perorálně podávaných léčivých přípravků obsahujících amiodaron s frekvencí „Není známo“.

Parosmie (odlišné vnímání zápachu či vůně; pouze perorální lékové formy)

Bylo přezkoumáno celkem 20 případů: jeden s pozitivní reakcí na opětné nasazení (re-challenge, RC) a 14 případů s možnou časovou souvislostí. Ve dvou publikacích byl nhlášen vztah mezi amiodaronem a změnami ve vnímání zápachu či vůně. V jedné retrospektivní studii v USA bylo odlišné vnímání zápachu a vůně hlášeno u 1-3 % pacientů, kteří byli léčeni perorálním amiodaronem.

Dle předložených důkazů má být „parosmie“ zařazena do bodu 4.8 SmPC všech perorálně podávaných léčivých přípravků obsahujících amiodaron s frekvencí „Není známo“.

Zmatenost/delirium (všechny lékové formy)

Bylo nhlášeno celkem 97 případů, z nichž čtyři byly nhlášeny s pozitivní RC, 29 případů s kompatibilní TTO a DC a 7 případů s časovou souvislostí. Zmatenost/delirium jsou uvedeny v různých publikacích (Martindale, Meyler je a Micromedex), avšak nebylo identifikováno žádné přijatelné biologické vysvětlení.

Dle předložených důkazů mají být „zmatenost/delirium“ zařazeny do bodu 4.8 SmPC všech léčivých přípravků obsahujících amiodaron s frekvencí „Není známo“.

Zácpa (pouze perorální lékové formy)

Bylo přezkoumáno celkem 67 případů zácpy, z toho se 40 případů vyskytlo u perorálně podávaného amiodaronu; 10 případů bez alternativního vysvětlení a s pozitivní DC. Ve 2 klinických studiích ve skupině amiodaronu byl výskyt „zácpy“ zaznamenán v různé míře: v European Myocardial Infarction

Amiodarone Trial (EMIAT) byla zácpa pozorována v 0,50 % případů ve skupině s placebem v porovnání s 1,08 % případů ve skupině s amiodaronem a ve studii DIONYSIS byla zácpa pozorována v 0,8 % případů ve skupině s dronedaronem a v 4,7 % případů ve skupině s amiodaronem.

Dle předložených dat má být „zácpa“ zařazena do bodu 4.8 SmPC perorálně podávaných léčivých přípravků obsahujících amiodaron.

Sucho v ústech (pouze perorální léčivé formy)

Bylo přezkoumáno celkem 29 spontánních případů, v nichž 9 případů prokázalo možný vztah s léčivem. Klinická studie EMIAT také ukázala vyšší počet případů ve skupině s amiodaronem [0,81 % (n = 6)] oproti skupině s placebem [0,13 % (n = 1)].

Dle předložených důkazů má být „sucho v ústech“ zařazeno do bodu 4.8 SmPC všech perorálně podávaných léčivých přípravků obsahujících amiodaron. Frekvence má být podložena údaji z klinických studií, což znamená, že frekvence „Méně časté“ je odpovídající.

Ekzém (všechny léčivé formy)

Bylo přezkoumáno celkem 41 případů, po uvedení léčivého přípravku na trh, s možnou kauzalitou. Ve studii DIONYSOS byly hlášeny případy dermatitidy a ekzému s celkovým výskytem 1,6 % v obou skupinách.

Na základě hlášeného výskytu z klinických studií a skutečnosti, že ekzém je již uveden u zástupce stejné třídy (dronedaron), navíc vzhledem k existenci 41 případu po uvedení přípravku na trh s možnou kauzalitou, má být „ekzém“ přidán do bodu 4.8 SmPC všech léčivých přípravků obsahujících amiodaron s frekvencí „Časté“.

Snížená chuť k jídlu

Bylo přezkoumáno celkem 154 případů snížení chuti k jídlu v souvislosti s perorálně podávaným amiodaronem s možnou časovou souvislostí. V 7 případech nebyly zjištěny žádné přidatné faktory, které by mohly poskytnout vysvětlení; z toho 3 případy s pozitivní DC. Ve skupině léčené amiodaronem byla v klinických studiích pozorována anorexie (studie EMIAT). Ztráta chuti k jídlu a anorexie byly také pozorovány v retrospektivní studii.

Dle předložených údajů má být „snížení chuti k jídlu“ přidáno do SmPC všech přípravků obsahujících amiodaron s frekvencí „Není známo“.

Závažné kožní reakce, zejména toxická epidermální nekrolýza (TEN) a Stevens-Johnsonův syndrom (SJS; všechny léčivé formy)

Bylo nahlášeno celkem 13 případů bulózní dermatitidy s možnou časovou souvislostí, nicméně v těchto případech bylo současně podáváno více léčivých přípravků, které by mohly mít vliv na nežádoucí účinky a které mohou poskytnout alternativní vysvětlení (zejména vankomycin, sulfamethoxazol /trimethoprim, furosemid).

Bylo nahlášeno celkem 6 případů erythema multiforme (EM) s možnou časovou souvislostí bez alternativního vysvětlení, z toho 2 případy s pozitivní DC, nicméně tyto případy se vyskytly během léčby nežádoucího účinku a DC nemůže být plně připsána léku.

Bylo nahlášeno celkem 12 případů SJS, z nich jeden s potenciálně pozitivní DC (příčinná souvislost byla těžko zjištělná, neboť podání všech léčivých přípravků bylo zastaveno), a většina z těchto případů byla zkreslena současným podáváním jiných léčivých přípravků, které mohly mít vliv na nežádoucí účinky.

Bylo nahlášeno celkem 14 případů TEN, z nichž byl jeden s pozitivní DC, jeden případ opětovného výskytu v nepřítomnosti léčby, jeden případ se vyskytl po ukončení léčby amiodaronem a nejméně 11

případů bylo se současně podávanými jiných léčivými přípravky, které by mohly mít vliv na nežádoucí účinky a které zkomplikovaly hodnocení příčinné souvislosti. Nicméně se zdá, že jiné léčivé přípravky byly užívány chronicky, což naznačuje příčinnou souvislost s užíváním amiodaronu.

Důkazy jsou poměrně omezené, nicméně s ohledem na vysokou úmrtnost a fakt, že kauzální roli amiodaronu nelze vyloučit, mají být tyto nežádoucí účinky přidány do SmPC obou lékových forem s frekvencí „Není známo“.

Léková reakce s eosinofilií a systémovými příznaky (DRESS; všechny lékové formy)

Všech 13 nahlášených případů zahrnovalo současně podávané jiné léčivé přípravky, které by mohly mít vliv na nežádoucí účinky a o některých z nich je známo, že mají souvislost s DRESS (např. allopurinol, vankomycin). Nicméně na základě časové souvislosti a popisu případů není možné vyvrátit možnou kauzalitu, proto bylo odsouhlaseno přidání DRESS do SmPC obou lékových forem.

Pankreatitida

Bylo analyzováno celkem 60 lékařsky potvrzených případů, 49 bylo nahlášeno v souvislosti s perorálně podávaným amiodaronem. Celkem 25 případů má nápadnou časovou souvislost a 3 případy mají pozitivní RC. Dále bylo v literatuře popsáno 6 dostatečně dobře zdokumentovaných případů a nedávné studie případů a kontrol zveřejněné v JAMA v březnu 2015 také naznačují možnou souvislost užívání amiodaronu s pankreatitidou [OR = 1,53 (1,24 - 1,88)].

Proto, s ohledem na dostupné údaje týkající se amiodaronu, se výbor PRAC usnesl, že uvedené změny v údajích o přípravku obsahujících amiodaron, které jsou uvedené v příloze této hodnotící zprávy, jsou opodstatněné.

Skupina CMDh souhlasí s vědeckými závěry výboru PRAC.

Zdůvodnění pro doporučení změny v registraci

Na základě vědeckých závěrů týkajících se amiodaronu zastává skupina CMDh stanovisko, že poměr přínosů a rizik léčivého přípravku obsahujícího amiodaron je příznivý pod podmínkou, že v údajích o přípravku budou provedeny navrhované změny.

Skupina CMDh dospěla ke stanovisku, že je nezbytná změna registrace přípravků zahrnutých do procedury jednotného hodnocení PSUR. Vzhledem k tomu, že v EU jsou v současné době registrovány další přípravky s obsahem amiodaronu nebo jsou takovéto přípravky předmětem budoucích registračních řízení v EU, doporučuje skupina CMDh u těchto registrací odpovídající změnu.

Příloha II

Změny v textech doprovázejících léčivé přípravky

Změny, které mají být vloženy do příslušných bodů souhrnu údajů o přípravku

- Bod 4.8 (všechny perorálně podávané léčivé přípravky obsahující amiodaron)

Následující nežádoucí účinky mají být doplněny do příslušné třídy orgánových systémů následovně:

Poruchy imunitního systému

Není známo: **Anafylaktická reakce, anafylaktický šok**

Gastrointestinální poruchy:

Časté: **Zácpa**

Méně časté: **Sucho v ústech**

Není známo: **Pankreatitida (akutní)**

Poruchy metabolismu a výživy

Není známo: **Snížená chuť k jídlu**

Poruchy nervového systému:

Není známo: **Parkinsonismus, parosmie**

Psychiatrické poruchy:

Není známo: **Delirium (včetně zmatenosti)**

Poruchy kůže a podkožní tkáně

Časté: **Ekzém**

Není známo: **závažné kožní reakce jako toxická epidermální nekrolýza (TEN), Stevens-Johnsonův syndrom (SJS), bulózní dermatitida, léková reakce s eosinofilií a systémovými příznaky (DRESS).**

- Bod 4.8 (všechny i.v. podávané léčivé přípravky obsahující amiodaron)

Následující nežádoucí účinky mají být doplněny do příslušné třídy orgánových systémů následovně:

Gastrointestinální poruchy:

Není známo: **Pankreatitida (akutní)**

Psychiatrické poruchy:

Není známo: **Delirium (včetně zmatenosti)**

Poruchy kůže a podkožní tkáně

Časté: **Ekzém**

Není známo: **závažné kožní reakce jako toxická epidermální nekrolýza (TEN), Stevens-Johnsonův syndrom (SJS), bulózní dermatitida, léková reakce s eosinofilií a systémovými příznaky (DRESS).**

Změny, které mají být vloženy do příslušných bodů příbalové informace

Následující nežádoucí účinky mají být doplněny do bodu 4 Příbalové informace všech perorálně (ústy) podávaných léčivých přípravků obsahujících amiodaron:

Časté (mohou postihnout až 1 z 10 osob):

Zácpa.

Svědění, červená vyrážka (ekzém).

Méně časté (mohou postihnout až 1 ze 100 osob):

Sucho v ústech.

Není známo (frekvenci nelze z dostupných údajů určit):

Závažné alergické reakce (anafylaktická reakce, anafylaktický šok); akutní zánět slinivky břišní [pankreatitida (akutní)]; snížená chuť k jídlu; mimovolní svalové pohyby, ztuhlost, třes a neklid (parkinsonismus); abnormální vnímání vůně (parosmie); zmatenost (delirium); život ohrožující kožní reakce charakterizované vyrážkou, puchýři, odlupováním kůže a bolestí [toxická epidermální nekrolýza (TEN), Stevens-Johnsonův syndrom (SJS), bulózní dermatitida, léková reakce s eosinofilií a systémovými příznaky (DRESS)].

Následující nežádoucí účinky mají být doplněny do bodu 4 Příbalové informace všech intravenózně (nitrožilně) podávaných léčivých přípravků obsahujících amiodaron:

Časté (mohou postihnout až 1 z 10 osob):

Svědění, červená vyrážka (ekzém).

Není známo (frekvenci nelze z dostupných údajů určit):

Akutní zánět slinivky břišní [pankreatitida (akutní)]; zmatenost (delirium); život ohrožující kožní reakce charakterizované vyrážkou, puchýři, odlupováním kůže a bolestí [toxická epidermální nekrolýza (TEN), Stevens-Johnsonův syndrom (SJS), bulózní dermatitida, léková reakce s eosinofilií a systémovými příznaky (DRESS)].

Příloha III

Harmonogram pro implementaci závěrů

Harmonogram pro implementaci závěrů

Schválení závěrů skupinou CMDh:	Na zasedání skupiny CMDh v červenci 2015
Předání přeložených příloh těchto závěrů příslušným národním autoritám:	5. září 2015
Implementace závěrů členskými státy (předložení změny držitelem rozhodnutí o registraci):	4. listopadu 2015

Bilag I

VIDENSKABELIGE KONKLUSIONER OG BEGRUNDELSER FOR ÆNDRING AF BETINGELSERNE FOR MARKEDSFØRINGSTILLADELSERNE

Videnskabelige konklusioner

Under hensyntagen til PRAC vurderingsrapport om PSUR for amiodaron er de videnskabelige konklusioner, som følger:

Anafylaksis/anafylaktisk reaktion (kun oral formulering)

270 spontane tilfælde af anafylaksis blev gennemgået: 21 tilfælde, hvor alternative forklaringer ikke findes og 4 med kompatibel tid til indtræden (TTO) og positiv dechallenge (DC), hvoraf 1 med allergologisk IgE test specifikt positiv for amiodaron. Det er kendt, at anafylaksis herunder anafylaktisk shock er blevet rapporteret ved brug af amiodaron (kilde: Micromedex). Anafylaktisk shock er allerede anført som en meget sjælden bivirkning (ADR) i produktresuméet (SmPC) for intravenøse (IV) amiodaronholdige produkter.

Baseret på tilgængelige data bør anafylaktisk shock føjes til afsnit 4.8 i produktresuméet for alle tabletter indeholdende amiodaron med hyppigheden 'Ikke kendt'.

Symptomer på parkinsonisme (kun orale formuleringer)

I alt blev 44 sager om rapportering af parkinsonisme eller associerede symptomer gennemgået; 27 af disse sager var med den orale formulering. I 7 tilfælde er kronologi muligt, og intet alternativ blev fundet, og i 26 tilfælde er kronologi muligt, dog kan andre forhold give alternative forklaringer.

I den videnskabelige litteratur er der to relevante artikler vedrørende denne forbindelse, og i flere lærebøger (Martindale, Meyler's og Micromedex) nævnes det, at Parkinsons tremor, ataksi og akinesi og bradykinesi er blevet rapporteret ved amiodaronbehandling.

Baseret på tilgængelige data, hvor den kausale rolle for amiodaron kan være til stede, og rapporterne i den verdensomspændende videnskabelige litteratur, og vigtigste pharmacovigilance lærebøger, bør "Parkinsonisme" føjes til afsnit 4.8 i produktresuméet for alle amiodaron tabletter med hyppigheden "Ikke kendt".

Parosmi (unormal lugtesans) (kun orale formuleringer)

I alt 20 sager blev gennemgået: en med positiv rechallenge (RC), og 14 hvor kronologi blev anset for muligt. To publikationer rapporterede en sammenslutning mellem amiodaron og ændringer i lugtesans. I en retrospektiv undersøgelse i USA er unormal lugtesans blevet rapporteret hos 1-3 % af patienterne behandlet med oral amiodaron.

Baseret på tilgængelige data bør "parosmi" føjes til afsnit 4.8 i produktresuméet for alle amiodarontabletter med hyppigheden "Ikke kendt".

Forvirring/delirium (alle formuleringer)

Syvoghalvfems (97) sager blev modtaget, hvoraf fire rapporterede en positiv RC, 29 sager med kompatible TTO og DC, og 7 tilfælde med en kompatibel kronologi. Forvirring/delirium er nævnt i flere lærebøger såsom (Martindale, Meylers og Micromedex), ingen biologisk plausibilitet er dog blevet identificeret.

Baseret på tilgængelige data bør forvirring/delirium føjes til afsnit 4.8 i produktresuméet for alle amiodarontabletter med hyppigheden "Ikke kendt".

Forstoppelse (kun tabletter)

Syvogtres (67) tilfælde af forstoppelse blev gennemgået, hvoraf 40 fandt sted med oral amiodaron; 10 tilfælde med alternativ forklaring og med positiv DC. I 2 kliniske forsøg blev "forstoppelse" rapporteret uafhængigt i amiodarongruppen: i "the European Myocardial Infarction Amiodarone Trial" (EMIAT)

blev forstoppelse observeret i 0,50 % med placebo sammenlignet med 1,08 % med amiodaron, og i DIONYSIS-studiet blev forstoppelse observeret i 0,8 % med dronedaron og 4,7 % med amiodaron.

Baseret på tilgængelige data bør "forstoppelse" føjes til afsnit 4.8 i produktresuméet for alle amiodarontabletter.

Mundtørhed (kun tabletter)

Niogtyve (29) spontane rapporter blev gennemgået, hvor 9 tilfælde viste en mulig sammenhæng med lægemidlet. Det kliniske studie, EMIAT, viste også et større antal hændelser i amiodaron- vs. placebogruppen (0,81 % (n=6) versus 0,13 % (n=1)).

Baseret på disse data bør "tør mund" føjes til afsnit 4.8 for samtlige orale amiodaronholdige produkter. Hyppigheden bør baseres på data fra kliniske studier, hvilket betyder, at hyppigheden "Ikke almindelig" er passende.

Eksem (alle formuleringer)

Enogfyrre (41) muligvis relaterede post-marketing rapporter blev gennemgået. I DIONYSOS-studiet blev dermatitis og eksem rapporteret med en samlet forekomst på 1,6 % i begge grupper.

Baseret på den rapporterede forekomst i kliniske studier og det faktum at eksem allerede er anført for et medlem af samme klasse (dronedaron) samt tilstedeværelsen af 41 muligvis relaterede post-marketing rapporter, bør "eksem" føjes til afsnit 4.8 for alle amiodaronholdige produkter med hyppigheden "Almindelig".

Nedsat appetit

Et hundrede og fireoghalvtreds (154) tilfælde af nedsat appetit ved oral amiodaron med en mulig kronologi blev gennemgået. I 7 tilfælde blev der ikke fundet forstyrrende faktorer; 3 med positiv DC. Anoreksi blev observeret i kliniske studier for den amiodaron-behandlede gruppe (EMIAT studie). Appetitløshed og anoreksi blev også observeret i en retrospektiv undersøgelse.

Baseret på tilgængelige data bør "nedsat appetit" føjes til produktresuméet for amiodaron under hyppigheden "Ikke kendt".

Alvorlige hudreaktioner især toksisk epidermal nekrolyse (TEN), og Stevens-Johnsons syndrom (SJS) (alle formuleringer)

For bulløs dermatit er der 13 sager med formodet kronologi, dog indeholder sagerne flere samtidige og *co-suspecte* lægemidler, som kan give alternative forklaringer (især vancomycin, sulfamethoxazol/trimethoprim, furosemid).

For erythema multiforme (EM) var der 6 tilfælde med formodet kronologi, mangel på alternative forklaringer, og 2 positive DC. Disse forekom dog under behandling for ADR og dechallenge kan derfor ikke fuldt ud relateres til lægemidlet.

For SJS var der 12 tilfælde, heraf én potentiel positiv DC (da alle lægemidler blev seponeret, var det svært at fastslå kausalitet), og de fleste tilfælde var forstyrret af *co-suspecte* lægemidler.

For TEN var der 14 sager, hvoraf der var én positiv DC, en fornyet i fravær af behandling, et tilfælde startede efter seponering af amiodaron, og i mindst 11 tilfælde gjorde *co-suspecte* lægemidler det kompliceret at tildele kausalitet. Imidlertid viser det sig, at de øvrige lægemidler blev anvendt kronisk, hvilket favoriserer en kausal rolle for amiodaron,

Data er ret begrænset. Dog, i betragtning af den høje dødelighed, og at den kausale rolle for amiodaron ikke kan udelukkes, anbefales det derfor at disse reaktioner føjes til produktresuméet for begge formuleringer under hyppigheden "Ikke kendt".

Lægemiddelreaktion med eosinofili og systemiske symptomer (DRESS) (alle formuleringer)

Alle 13 modtagne sager har *co-suspecte* lægemidler, nogle af dem er allerede associeret med DRESS (f.eks. allopurinol, vancomycin). Baseret på kronologi og sagsbeskrivelse er det dog ikke muligt at modbevise en mulig årsagssammenhæng, derfor er inddragelse af DRESS i produktresuméet for begge formuleringer aftalt.

Pancreatitis

I alt 60 lægeligt bekræftede sager blev analyseret, 49 blev rapporteret med oral amiodaron. 25 har en foreslået kronologi og 3 har en positiv RC. Desuden er der blevet rapporteret 6 rimeligt veldokumenterede tilfælde i litteraturen, og et nyligt tilfælde ved et kontrolstudie offentliggjort i JAMA marts 2015 indikerede også en potentiel kobling mellem af amiodaron og pancreatitis (OR=1,53 (1,24-1,88)).

I betragtning af tilgængelige data omhandlende amiodaron har PRAC derfor vurderet, at ændringer i produktinformationen for lægemidler indeholdende amiodaron anført i bilaget til denne evalueringsrapport var berettiget.

CMDh er enig i de videnskabelige konklusioner, som er foretaget af PRAC.

Begrundelser for at anbefale ændring af betingelserne for markedsføringstilladelsen/-erne

På baggrund af de videnskabelige konklusioner for amiodaron er CHMP af den opfattelse, at benefit/risk-forholdet for det/de lægemiddel/lægemidler, der indeholder det/de aktive stof/stoffer amiodaron er gunstigt under forudsætning af, at de foreslåede ændringer indføres i produktinformationen.

CMDh anbefaler, at markedsføringstilladelserne for produkter omfattet af denne enkelte PSUR ændres. I det omfang at yderligere lægemidler, der indeholder amiodaron, i øjeblikket er godkendt i EU eller er omfattet af fremtidige EU-procedurer, anbefaler CMDh, at sådanne markedsføringstilladelser ændres i overensstemmelse hermed.

Bilag II

Ændringer til produktinformationen for de nationalt godkendte lægemidler

Ændringer, der skal indgå i de relevante afsnit af produktresuméet

- Afsnit 4.8 (alle orale amiodaronholdige produkter)

Følgende bivirkninger skal tilføjes under de anførte SOC's og med de anførte frekvenser:

Immunsystemet:

Ikke kendt: **Anafylaktisk reaktion, anafylaktisk shock**

Mave-tarm-kanalen:

Almindelig: **Forstoppelse**

Ikke almindelig: **Tør mund**

Ikke kendt: **Pancreatitis (akut)**

Metabolisme og ernæring:

Ikke kendt: **Nedsat appetit**

Nervesystemet:

Ikke kendt: **Parkinsonisme, parosmi**

Psykiske forstyrrelser:

Ikke kendt: **Delirium (inklusive forvirring)**

Hud og subkutane væv:

Almindelig: **eksem**

Ikke kendt: **alvorlige hudreaktioner såsom toksisk epidermal nekrolyse (TEN)/Stevens-Johnsons syndrom (SJS), bulløs dermatitis, lægemiddelreaktion med eosinofili og systemiske symptomer (DRESS).**

- Afsnit 4.8 (alle IV amiodaronholdige produkter)

Følgende bivirkninger skal tilføjes under de anførte SOC's og med de anførte frekvenser:

Mave-tarm-kanalen:

Ikke kendt: **Pancreatitis (akut)**

Psykiske forstyrrelser:

Ikke kendt: **Delirium (inklusive forvirring)**

Hud og subkutane væv:

Almindelig: **eksem**

Ikke kendt: **alvorlige hudreaktioner såsom toksisk epidermal nekrolyse (TEN)/Stevens-Johnsons syndrom (SJS), bulløs dermatitis, lægemiddelreaktion med eosinofili og systemiske symptomer (DRESS).**

Ændringer, der skal indgå i de relevante afsnit af indlægssedlen

Følgende bivirkninger skal føjes til afsnit 4 i indlægssedlen for alle orale amiodaronholdige produkter:

Almindelig (kan påvirke op til 1 ud 10 personer):

Forstoppelse.

Kløende, rødt udslæt (eksem)

Ikke almindelige (kan påvirke op til 1 ud 100 personer):

Tør mund.

Ikke kendt (kan ikke estimeres ud fra forhåndenværende data):

Alvorlig allergisk reaktion (anafylaktisk reaktion, anafylaktisk shock); pludselig inflammation af bugspytkirtlen (pancreatitis (akut)); nedsat appetit; unormale muskelbevægelser, stivhed, rystelser og urolighed (parkinsonisme); unormal lugtesans (parosmi); forvirring (delirium); livstruende hudreaktioner kendetegnet ved udslæt, blister, afskallende hud og smerte (toksisk epidermal nekrolyse (TEN), Stevens-Johnsons syndrom (SJS), bulløs dermatitis, lægemiddelreaktioner med eosinofili og systemiske symptomer (DRESS)).

Følgende bivirkninger skal føjes til afsnit 4 i indlægssedlen for alle IV amiodaronholdige produkter:

Almindelig (kan påvirke op til 1 ud 10 personer):

Kløende, rødt udslæt (eksem)

Ikke kendt (kan ikke estimeres ud fra forhåndenværende data):

Pludselig inflammation af bugspytkirtlen (pancreatitis (akut)); forvirring (delirium); livstruende hudreaktioner kendetegnet ved udslæt, blister, afskallende hud og smerte (toksisk epidermal nekrolyse (TEN), Stevens-Johnsons syndrom (SJS), bulløs dermatitis, lægemiddelreaktioner med eosinofili og systemiske symptomer (DRESS)).

Bilag III

Tidsplan for implementeringen af denne ændring

Tidsplan for implementeringen af denne aftale

Vedtagelse af CMDh aftale:	Juli CMDh møde
Fremsendelse af oversættelser af bilagene til aftalen til kompetent national myndighed:	5 September 2015
Implementering af aftalen med medlemsstaterne:	4 November 2015

Anhang I

Wissenschaftliche Schlussfolgerungen und Begründungen für die Änderung der Bedingungen für die Genehmigungen für das Inverkehrbringen

Wissenschaftliche Schlussfolgerungen

Unter Berücksichtigung des Beurteilungsberichtes des PRAC hinsichtlich der PSURs zu Amiodaron sind die wissenschaftlichen Schlussfolgerungen wie folgt:

Anaphylaxie/anaphylaktoide Reaktion (nur orale Darreichungsformen)

270 spontane Fälle von Anaphylaxie wurden überprüft: 21 Fälle, bei denen keine alternativen Erklärungen existieren, und 4 Fälle mit zeitlich passendem Auftreten (Time To Onset, TTO) der Reaktion und positiver Dechallenge, wobei in einem Fall der allergenspezifische IgE-Test auf Amiodaron positiv ausfiel. Es ist bekannt, dass von Anaphylaxie, einschließlich anaphylaktischem Schock, im Zusammenhang mit der Einnahme von Amiodaron berichtet wurde (Quelle: Micromedex).

Anaphylaktischer Schock ist bereits als sehr seltene Nebenwirkung in der Fachinformation von amiodaronhaltigen Präparaten zur i. v.-Applikation aufgeführt.

Basierend auf den vorgelegten Daten sollte die Nebenwirkung „anaphylaktischer Schock“ in Abschnitt 4.8 der Fachinformation aller amiodaronhaltigen Tabletten mit der Häufigkeit „nicht bekannt“ ergänzt werden.

Parkinsonismus-Symptome (nur orale Darreichungsformen)

Insgesamt wurden 44 Fälle von Parkinsonismus oder damit assoziierten Symptomen überprüft; 27 dieser Fälle traten bei Anwendung der oralen Darreichungsform auf. In 7 Fällen ist ein zeitlicher Zusammenhang möglich und keine alternative Erklärung wurde gefunden. In 26 Fällen ist ein zeitlicher Zusammenhang möglich, aber die Begleitumstände können zu alternativen Erklärungen führen.

In der wissenschaftlichen Literatur gibt es zwei relevante Artikel bezüglich dieses Zusammenhangs und in einigen Lehrbüchern (Martindale, Meyler's und Micromedex) wird erwähnt, dass Parkinson-Tremor, Ataxie und Bradykinesie im Zusammenhang mit einer Amiodaron-Therapie berichtet wurden.

Basierend auf der vorgelegten Evidenz, in der eine mögliche kausale Rolle von Amiodaron möglich ist, und den Berichten in der wissenschaftlichen Literatur weltweit und den wichtigsten Pharmakovigilanz-Lehrbüchern sollte die Nebenwirkung „Parkinsonismus“ in Abschnitt 4.8 der Fachinformationen aller oralen amiodaronhaltigen Präparate mit der Häufigkeit „nicht bekannt“ ergänzt werden.

Parosmie (Geruchsstörung) (nur orale Darreichungsformen)

Insgesamt wurden 20 Fälle überprüft: ein Fall mit positiver Rechallenge und 14, bei denen ein zeitlicher Zusammenhang für möglich gehalten wurde. Zwei Publikationen berichteten von einem Zusammenhang von Amiodaron und Veränderungen des Geruchssinns. In einer retrospektiven Studie in den USA wurde bei 1–3 % der Patienten, die mit Amiodaron oral behandelt wurden, von einem gestörten Geruchssinn berichtet.

Basierend auf der vorgelegten Evidenz sollte die Nebenwirkung „Parosmie“ in Abschnitt 4.8 der Fachinformation aller amiodaronhaltigen Tabletten mit der Häufigkeit „nicht bekannt“ ergänzt werden.

Verwirrtheit/Delirium (alle Darreichungsformen)

Es wurden siebenundneunzig (97) Fälle erhalten, 4 davon mit positiver Rechallenge, 29 Fälle mit zeitlich passendem Auftreten der Nebenwirkung und positiver Dechallenge und in 7 Fällen war ein zeitlicher Zusammenhang gegeben. Verwirrtheit/Delirium wird in mehreren Lehrbüchern (Martindale, Meyler's und Micromedex) erwähnt, jedoch konnte keine biologische Plausibilität identifiziert werden.

Basierend auf der vorgelegten Evidenz sollte die Nebenwirkung „Verwirrtheit/Delirium“ in Abschnitt 4.8 der Fachinformation aller amiodaronhaltigen Präparate mit der Häufigkeit „nicht bekannt“ ergänzt werden.

Obstipation (nur Tabletten)

Siebenundsechzig (67) Fälle von Obstipation wurden überprüft. Davon traten 40 im Zusammenhang mit der oralen Einnahmen von Amiodaron auf; in 10 Fällen ohne alternative Erklärungen und mit positiver Dechallenge. In zwei klinischen Studien wurde in der Amiodaron-Gruppe überproportional häufig von Obstipation berichtet: In der European Myocardial Infarction Amiodarone Studie (EMIAT) wurde Obstipation zu 0,5 % in der Placebo-Gruppe beobachtet, im Vergleich zu 1,08 % in der Amiodaron-Gruppe; in der DIONYSIS-Studie wurde Obstipation zu 0,8 % mit Dronedaron und zu 4,7 % mit Amiodaron beobachtet.

Basierend auf der vorgelegten Evidenz sollte die Nebenwirkung „Obstipation“ in Abschnitt 4.8 der Fachinformation oraler amiodaronhaltiger Präparate ergänzt werden.

Mundtrockenheit (nur Tabletten)

Neunundzwanzig (29) spontane Berichte wurden überprüft. Davon stehen 9 Fälle in einem möglichen Zusammenhang mit dem Arzneimittel. Auch die klinische EMIAT-Studie zeigte eine höhere Anzahl an Ereignissen in der Amiodaron-Gruppe im Vergleich zu der Placebo-Gruppe (0,81 % [n=6] versus 0,13 % [n=1]).

Basierend auf der vorgelegten Evidenz sollte die Nebenwirkung „Mundtrockenheit“ in Abschnitt 4.8 aller oralen amiodaronhaltigen Präparate ergänzt werden. Die Häufigkeit sollte sich nach den Daten aus klinischen Studien richten, d. h., die Häufigkeit „gelegentlich“ ist angemessen.

Ekzem (alle Darreichungsformen)

Einundvierzig (41) mögliche Post-Marketing-Fälle wurden geprüft. In der DIONYSOS-Studie wurde Dermatitis und Ekzem mit einer gesamten Inzidenz von 1,6 % in beiden Gruppen berichtet.

Basierend auf der in klinischen Studien berichteten Inzidenz und der Tatsache, dass die Nebenwirkung „Ekzem“ schon für einen Vertreter der gleichen Arzneistoffklasse (Dronedaron) aufgeführt ist und dem Vorhandensein von 41 möglicherweise mit Amiodaron im Zusammenhang stehenden Post-Marketing-Berichten, sollte die Nebenwirkung „Ekzem“ in Abschnitt 4.8 aller amiodaronhaltigen Präparate mit der Häufigkeit „häufig“ ergänzt werden.

Verminderter Appetit

Es wurden einhundertvierundfünfzig (154) Fälle von vermindertem Appetit, die bei der oralen Einnahme von Amiodaron auftraten und in denen ein zeitlicher Zusammenhang bestehen könnte, überprüft. In 7 Fällen wurden keine Störfaktoren gefunden; 3 Fälle mit positiver Dechallenge. Anorexie wurde in klinischen Studien in der mit Amiodaron behandelten Gruppe beobachtet (EMIAT-Studie). Appetitverlust und Anorexie wurden auch in einer retrospektiven Studie beobachtet.

Basierend auf den vorgelegten Daten sollte die Nebenwirkung „verminderter Appetit“ in der Fachinformation von Amiodaron mit der Häufigkeit „nicht bekannt“ ergänzt werden.

Schwere Hautreaktionen wie toxische epidermale Nekrolyse (TEN) und Stevens-Johnson-Syndrom (SJS) (alle Darreichungsformen)

Es gibt 13 Fälle von bullöser Dermatitis mit einem möglichen zeitlichen Zusammenhang. Jedoch gibt es in diesen Fällen mehrere Arzneimittel, die gleichzeitig eingenommen wurden und ebenso unter Verdacht stehen; diese könnten somit eine alternative Erklärung liefern (vor allem Vancomycin, Sulfamethoxazol/Trimethoprim, Furosemid).

Es gab 6 Fälle von Erythema multiforme mit einem möglichen zeitlichem Zusammenhang, Mangel an alternativen Erklärungen und 2 Fälle mit positiver Dechallenge. Jedoch traten diese unter Behandlung

der Nebenwirkung auf und die Dechallenge kann nicht vollkommen dem Arzneimittel zugeschrieben werden.

Es gab 12 Fälle von SJS mit positiver Dechallenge (da alle Arzneimittel abgesetzt wurden, ist die Kausalität schwer sicherzustellen) und die Mehrheit der Fälle wurde durch Arzneimittel beeinflusst, die ebenso unter Verdacht stehen.

Es gab 14 Fälle von TEN, einer davon mit positiver Dechallenge, ein Rezidiv trat auf, ein Fall trat nach dem Absetzen von Amiodaron auf und in mindestens 11 Fällen erschwerten Arzneimittel, die ebenso unter Verdacht stehen, die Zuordnung der Kausalität. Jedoch wurden die anderen Arzneimittel anscheinend im Rahmen einer Dauertherapie eingenommen, was für eine kausale Rolle von Amiodaron spricht.

Die Evidenz ist recht limitiert. Berücksichtigt man jedoch die hohe Fatalitätsrate und dass eine kausale Rolle von Amiodaron nicht ausgeschlossen werden kann, wird die Aufnahme dieser Reaktionen in die Fachinformation beider Formulierungen mit der Häufigkeitsangabe „nicht bekannt“ dennoch empfohlen.

Arzneimittlexanthem mit Eosinophilie und systemischen Symptomen (DRESS) (alle Darreichungsformen)

In allen 13 erhaltenen Fällen wurden Arzneimittel, die ebenso unter Verdacht stehen und einige davon bekanntermaßen mit DRESS assoziiert werden (z. B. Allopurinol, Vancomycin), gleichzeitig eingenommen. Trotzdem ist es aufgrund des zeitlichen Zusammenhangs und der Fallbeschreibung nicht möglich, eine mögliche Kausalität zu widerlegen und daher wird der Aufnahme von DRESS in die Fachinformation beider Formulierungen zugestimmt.

Pankreatitis

Insgesamt wurden 60 medizinisch bestätigte Fälle analysiert, 49 wurden im Zusammenhang mit oral eingenommenem Amiodaron gemeldet; 25 mit passendem zeitlichen Zusammenhang und 3 mit positiver Rechallenge. Außerdem wurde in der Literatur von 6 angemessen gut dokumentierten Fällen berichtet und eine kürzlich durchgeführte Fallkontrollstudie, die im März 2015 im JAMA veröffentlicht wurde, wies ebenso auf einen potentiellen Zusammenhang zwischen Amiodaron und Pankreatitis hin (OR=1,53 (1,24-1,88)).

In Anbetracht der verfügbaren Daten zu Amiodaron erachtet das PRAC daher die im Anhang dieses Beurteilungsberichts aufgeführten Änderungen der Fachinformation von amidaronhaltigen Arzneimitteln als berechtigt.

Die CMDh stimmt den wissenschaftlichen Schlussfolgerungen des PRAC zu.

Begründungen, welche die Änderung der Bedingungen für die Genehmigungen für das Inverkehrbringen befürworten

Auf Grundlage der wissenschaftlichen Schlussfolgerungen für Amiodaron ist die CMDh der Ansicht, dass das Nutzen-Risiko-Verhältnis der Arzneimittel, die den Wirkstoff Amiodaron enthalten, positiv ist und die vorgeschlagenen Änderungen in den Produktinformationen durchgeführt werden sollen.

Die CMDh vertritt die Position, dass die Genehmigungen für das Inverkehrbringen der Produkte im Rahmen dieses Single PSUR Assessments überarbeitet werden sollten. Insofern empfiehlt die CMDh für weitere amidaronhaltige Arzneimittel, die in der EU zugelassen oder Gegenstand zukünftiger Zulassungsverfahren in der EU sind, solche Genehmigungen für das Inverkehrbringen entsprechend zu überarbeiten.

Anhang II

Ergänzungen der Produktinformation der national zugelassenen Arzneimittel

Ergänzungen, die in den entsprechenden Abschnitten der Fachinformation einzufügen sind

- Abschnitt 4.8 (alle oralen amiodaronhaltigen Präparate)

Die nachfolgenden Nebenwirkungen sollten unter den bereits aufgeführten Systemorganklassen und den hier angegebenen ergänzt werden:

Erkrankungen des Immunsystems:

Nicht bekannt: **Anaphylaktische Reaktion, anaphylaktischer Schock**

Erkrankungen des Gastrointestinaltrakts:

Häufig: **Obstipation**

Gelegentlich: **Mundtrockenheit**

Nicht bekannt: **Pankreatitis (akut)**

Stoffwechsel- und Ernährungsstörungen:

Nicht bekannt: **Verminderter Appetit**

Erkrankungen des Nervensystems:

Nicht bekannt: **Parkinsonismus, Parosmie**

Psychiatrische Erkrankungen:

Nicht bekannt: **Delirium (einschließlich Verwirrtheit)**

Erkrankungen der Haut und des Unterhautzellgewebes:

Häufig: **Ekzem**

Nicht bekannt: **schwere Hautreaktionen wie toxische epidermale Nekrolyse (TEN), Stevens-Johnson-Syndrom (SJS), bullöse Dermatitis, Arzneimittellexanthem mit Eosinophilie und systemischen Symptomen (DRESS)**

- Abschnitt 4.8 (alle amiodaronhaltigen i. v.-Präparate)

Die nachfolgenden Nebenwirkungen sollten unter den bereits aufgeführten Systemorganklassen und den hier angegebenen eingefügt werden:

Erkrankungen des Gastrointestinaltrakts:

Nicht bekannt: **Pankreatitis (akut)**

Psychiatrische Erkrankungen:

Nicht bekannt: **Delirium (einschließlich Verwirrtheit)**

Erkrankungen der Haut und des Unterhautzellgewebes:

Häufig: **Ekzem**

Nicht bekannt: **schwere Hautreaktionen wie toxische epidermale Nekrolyse (TEN), Stevens-Johnson-Syndrom (SJS), bullöse Dermatitis, Arzneimittellexanthem mit Eosinophilie und systemischen Symptomen (DRESS).**

Ergänzungen, die in die entsprechenden Abschnitte der Gebrauchsinformation einzufügen sind

Die folgenden Nebenwirkungen sollten in Abschnitt 4 der Gebrauchsinformation aller oralen amiodaronhaltigen Präparate ergänzt werden:

Häufig (kann bis zu 1 von 10 Behandelten betreffen):

Verstopfung

Juckender, roter Ausschlag (Ekzem)

Gelegentlich (kann bis zu 1 von 100 Behandelten betreffen):

Mundtrockenheit

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

Schwere allergische Reaktion (anaphylaktische Reaktion, anaphylaktischer Schock); akute Entzündung der Bauchspeicheldrüse (Pankreatitis [akut]); verminderter Appetit; ungewöhnliche Muskelbewegungen, Steifheit, Zittern und Ruhelosigkeit (Parkinsonismus); gestörter Geruchssinn (Parosmie); Verwirrtheit (Delirium); lebensbedrohliche Hautreaktionen gekennzeichnet durch Ausschlag, Blasen, sich schälende Haut und Schmerz (toxische epidermale Nekrolyse [TEN], Stevens-Johnson-Syndrom [SJS], bullöse Dermatitis, Arzneimittalexanthem mit Eosinophilie und systemischen Symptomen [DRESS]).

Die folgenden Nebenwirkungen sollten in Abschnitt 4 der Gebrauchsinformation aller amiodaronhaltigen Präparate zur i. v.-Applikation ergänzt werden:

Häufig (kann bis zu 1 von 10 Behandelten betreffen):

Juckender, roter Ausschlag (Ekzem)

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

Akute Entzündung der Bauchspeicheldrüse (Pankreatitis [akut]); Verwirrtheit (Delirium); lebensbedrohliche Hautreaktionen gekennzeichnet durch Ausschlag, Blasen, sich schälende Haut und Schmerz (toxische epidermale Nekrolyse [TEN], Stevens-Johnson-Syndrom (SJS), bullöse Dermatitis, Arzneimittalexanthem mit Eosinophilie und systemischen Symptomen [DRESS]).

Anhang III

Zeitplan für die Umsetzung der Vereinbarung

Zeitplan für die Umsetzung der Vereinbarung

Verabschiedung der Vereinbarung der CMDh:	CMDh-Meeting Juli
Übermittlung der Übersetzungen der Anhänge der Vereinbarung an die zuständigen nationalen Behörden:	5. September 2015
Umsetzung der Vereinbarung durch die Mitgliedsstaaten:	4. November 2015

Παράρτημα Ι

**Επιστημονικά συμπεράσματα και λόγοι για την τροποποίηση των όρων των
αδειών κυκλοφορίας**

Επιστημονικά συμπεράσματα

Λαμβάνοντας υπόψη την Έκθεση Αξιολόγησης της Επιτροπής Φαρμακοεπαγρύπνησης – Αξιολόγησης Κινδύνου (PRAC) σχετικά με τις ΕΠΠΑ για την αμιωδαρόνη, τα επιστημονικά συμπεράσματα έχουν ως εξής:

Αναφυλαξία/αναφυλακτοειδής αντίδραση (μόνο για το από στόματος σκεύασμα)

Επανεξετάστηκαν 270 αυθόρμητα αναφερθείσες περιπτώσεις αναφυλαξίας: 21 περιπτώσεις για τις οποίες δεν υπάρχουν εναλλακτικές εξηγήσεις και 4 με συμβατό χρόνο έως την έναρξη (time to onset, ΤΤΟ) και βελτίωση μετά τη διακοπή του φαρμάκου (positive de-challenge, DC), από τις οποίες 1 με ειδική ως προς την IgE αλλεργιολογική εξέταση θετική για την αμιωδαρόνη. Είναι γνωστό ότι έχει αναφερθεί αναφυλαξία, συμπεριλαμβανομένου του αναφυλακτικού σοκ, με τη χρήση της αμιωδαρόνης (πηγή: Micromedex). Το αναφυλακτικό σοκ αναφέρεται ήδη ως πολύ σπάνια ανεπιθύμητη ενέργεια του φαρμάκου (ADR) στην Περίληψη των Χαρακτηριστικών των ενδοφλεβίως (IV) χορηγούμενων προϊόντων που περιέχουν αμιωδαρόνη.

Με βάση τα δεδομένα που παρουσιάζονται, το αναφυλακτικό σοκ θα πρέπει να προστεθεί στην παράγραφο 4.8 της ΠΧΠ όλων των δισκίων που περιέχουν αμιωδαρόνη στην κατηγορία συχνότητας «μη γνωστές».

Συμπτώματα Παρκινσονισμού (μόνο το σκεύασμα από του στόματος)

Συνολικά επανεξετάστηκαν 44 περιπτώσεις αναφοράς Παρκινσονισμού ή σχετιζόμενων συμπτωμάτων. Οι 27 από αυτές τις περιπτώσεις αφορούσαν την από στόματος χορηγούμενη μορφή. Σε 7 περιπτώσεις είναι δυνατή η χρονολόγηση και δεν βρέθηκε κάποια εναλλακτική εξήγηση, ενώ σε 26 περιπτώσεις είναι δυνατή η χρονολόγηση, αλλά υπήρχαν σχετιζόμενες καταστάσεις που μπορεί να προσφέρουν εναλλακτικές εξηγήσεις.

Στην επιστημονική βιβλιογραφία υπάρχουν δύο σχετικά άρθρα αναφορικά με αυτή τη συσχέτιση, ενώ διάφορα εγχειρίδια (Martindale, Meyler's και Micromedex) αναφέρουν ότι κατά τη θεραπεία με αμιωδαρόνη έχουν αναφερθεί παρκινσονικός τρόμος, αταξία, ακινησία και βραδυκίνηση.

Με βάση τα στοιχεία που παρουσιάζονται, στα οποία ο αιτιολογικός ρόλος της αμιωδαρόνης μπορεί να είναι δυνατός, καθώς και τις αναφορές στην παγκόσμια επιστημονική βιβλιογραφία και στα κύρια εγχειρίδια για την φαρμακοεπαγρύπνηση, ο «Παρκινσονισμός» θα πρέπει να προστεθεί στην παράγραφο 4.8 της ΠΧΠ όλων των δισκίων αμιωδαρόνης στην κατηγορία συχνότητας «μη γνωστές».

Παροσμία (μη φυσιολογική αίσθηση της όσφρησης) (μόνο για το από στόματος χορηγούμενο σκεύασμα)

Επανεξετάστηκαν συνολικά 20 περιπτώσεις: μία με επανεμφάνιση κατά την επαναπρόκληση (positive re-challenge, RC) και 14 στις οποίες θεωρήθηκε δυνατή η χρονολόγηση. Δύο δημοσιεύσεις ανέφεραν συσχέτιση της αμιωδαρόνης με αλλαγές στην όσφρηση. Σε μία αναδρομική μελέτη στις ΗΠΑ, αναφέρθηκε μη φυσιολογική αίσθηση όσφρησης σε 1-3% των ασθενών που αντιμετωπίστηκαν με αμιωδαρόνη από στόματος.

Με βάση τα δεδομένα που παρουσιάζονται, η «παροσμία» θα πρέπει να προστεθεί στην παράγραφο 4.8 της ΠΧΠ όλων των δισκίων που περιέχουν αμιωδαρόνη στην κατηγορία συχνότητας «μη γνωστές».

Σύγχυση/παραλήρημα (όλα τα σκεύασμα)

Ελήφθησαν ενενήντα επτά (97) περιπτώσεις από τις οποίες τέσσερις ανέφεραν επανεμφάνιση κατά την επαναπρόκληση, 29 περιπτώσεις είχαν συμβατό ΤΤΟ και DC και 7 περιπτώσεις με συμβατή χρονολόγηση. Σύγχυση/παραλήρημα αναφέρονται σε διάφορα εγχειρίδια (Martindale, Meyler's and Micromedex), ωστόσο, δεν έχει εντοπιστεί βιολογική αληθοφάνεια.

Με βάση τα δεδομένα που παρουσιάζονται, η σύγχυση/το παραλήρημα θα πρέπει να προστεθούν στην παράγραφο 4.8 της ΠΧΠ όλων των δισκίων που περιέχουν αμιωδαρόνη στην κατηγορία συχνότητας «μη γνωστές».

Δυσκοιλιότητα (μόνο για τα δισκία)

Επανεξετάστηκαν εξήντα επτά (67) περιπτώσεις δυσκοιλιότητας, από τις οποίες οι 40 παρουσιάστηκαν με την από στόματος χορηγούμενη αμιωδαρόνη. Σε 10 περιπτώσεις δεν υπήρχε εναλλακτική εξήγηση και σημειώθηκε βελτίωση μετά τη διακοπή του φαρμάκου (positive DC). Σε 2 κλινικές μελέτες αναφέρθηκε «δυσκοιλιότητα» δυσανάλογα στην ομάδα της αμιωδαρόνης: στην Ευρωπαϊκή Μελέτη Αμιωδαρόνης στο Έμφραγμα του Μυοκαρδίου (European Myocardial Infarction Amiodarone Trial, EMIAT), παρατηρήθηκε δυσκοιλιότητα σε 0,50% με το εικονικό φάρμακο συγκριτικά με 1,08% με την αμιωδαρόνη και στη μελέτη DIONYSOS, παρατηρήθηκε δυσκοιλιότητα σε 0,8% με τη δρονεδαρόνη και 4,7% με την αμιωδαρόνη.

Με βάση τα στοιχεία που παρουσιάζονται, η «δυσκοιλιότητα» θα πρέπει να προστεθεί στην παράγραφο 4.8 της ΠΧΠ των από στόματος χορηγούμενων προϊόντων που περιέχουν αμιωδαρόνη.

Ξηροστομία (μόνο για τα δισκία)

Επανεξετάστηκαν είκοσι-εννέα (29) αυθόρμητες αναφορές, σε 9 από τις οποίες υπήρχε πιθανή σχέση με το φάρμακο. Η κλινική μελέτη EMIAT επίσης κατέδειξε υψηλότερο αριθμό συμβάντων στην ομάδα της αμιωδαρόνης έναντι του εικονικού φαρμάκου (0,81% (n=6) έναντι 0,13% (n=1)).

Με βάση τα στοιχεία που παρουσιάζονται, η «ξηροστομία» θα πρέπει να προστεθεί στην παράγραφο 4.8 όλων των από στόματος χορηγούμενων προϊόντων που περιέχουν αμιωδαρόνη. Η συχνότητα θα πρέπει να βασιστεί στα δεδομένα που παρέχονται από κλινικές μελέτες, κάτι που σημαίνει ότι είναι κατάλληλη η κατηγορία συχνότητας «όχι συχνές».

Έκζεμα (όλα τα σκευάσματα)

Επανεξετάστηκαν σαράντα μία (41) πιθανώς σχετιζόμενες μετεγκριτικές αναφορές. Στη μελέτη DIONYSOS αναφέρθηκε δερματίτιδα και έκζεμα με συνολική επίπτωση 1,6% και στις δύο ομάδες.

Με βάση την αναφερόμενη επίπτωση από κλινικές μελέτες και το γεγονός ότι το έκζεμα ήδη αναφέρεται για έναν παράγοντα της ίδιας κατηγορίας (δρονεδαρόνη), και λαμβάνοντας υπόψη την παρουσία 41 πιθανώς σχετιζόμενων μετεγκριτικών αναφορών, το "έκζεμα" θα πρέπει να προστεθεί στην παράγραφο 4.8 όλων των προϊόντων που περιέχουν αμιωδαρόνη στην κατηγορία συχνότητας «συχνές».

Μειωμένη όρεξη

Επανεξετάστηκαν εκατόν πενήντα τέσσερις (154) περιπτώσεις μειωμένης όρεξης με από στόματος χορηγούμενη αμιωδαρόνη με πιθανή χρονολόγηση. Σε 7 περιπτώσεις, δεν βρέθηκαν συγχυτικοί παράγοντες ενώ σε 3 σημειώθηκε βελτίωση μετά τη διακοπή του φαρμάκου (positive DC). Ανορεξία παρατηρήθηκε σε κλινικές μελέτες στην ομάδα που αντιμετωπίστηκε με αμιωδαρόνη (μελέτη EMIAT). Απώλεια της όρεξης και ανορεξία παρατηρήθηκαν επίσης σε μία αναδρομική μελέτη.

Με βάση τα δεδομένα που παρουσιάζονται, η «μειωμένη όρεξη» θα πρέπει να προστεθεί στην ΠΧΠ της αμιωδαρόνης στην κατηγορία συχνότητας «μη γνωστές».

Σοβαρές δερματικές αντιδράσεις, κυρίως τοξική επιδερμική νεκρόλυση (TEN) και σύνδρομο Stevens-Johnson (SJS) (όλα τα σκευάσματα)

Για την Πομφολυγώδη Δερματίτιδα υπάρχουν 13 περιπτώσεις με υπαινισσόμενη χρονολόγηση, ωστόσο, οι περιπτώσεις περιλαμβάνουν πολλά συγχωρηγούμενα και ύποπτα φάρμακα, τα οποία μπορεί να προσφέρουν εναλλακτικές εξηγήσεις (ιδίως η βανκομυκίνη, η σουλφαμεθοξαζόλη/τριμεθοπρίμη και η φουροσεμίδα).

Για το πολύμορφο ερύθημα (EM), υπήρχαν 6 περιπτώσεις με υπαινισσόμενη χρονολόγηση, έλλειψη εναλλακτικών εξηγήσεων και 2 περιπτώσεις βελτίωσης μετά τη διακοπή του φαρμάκου (positive DC), ωστόσο αυτές συνέβησαν κατά τη θεραπεία για την ανεπιθύμητη ενέργεια και η βελτίωση δεν μπορεί να αποδοθεί πλήρως στη διακοπή του φαρμάκου.

Για το SJS, υπήρχαν 12 περιπτώσεις, από τις οποίες μία δυνητική περίπτωση βελτίωσης μετά τη διακοπή του φαρμάκου (καθώς όλα τα φάρμακα διακόπηκαν, είναι δύσκολο να εξακριβωθεί η αιτιότητα) και στην πλειονότητα των περιπτώσεων υπήρχε σύγχυση από τα ύποπτα συγχωρηγούμενα φάρμακα.

Για την TEN, υπήρχαν 14 περιπτώσεις, από τις οποίες μία περίπτωση βελτίωσης μετά τη διακοπή του φαρμάκου, μία υποτροπή επί απουσίας θεραπείας, μία περίπτωση που εμφανίστηκε μετά τη διακοπή της αμιωδαρόνης και τουλάχιστον 11 περιπτώσεις με ύποπτα συγχωρηγούμενα φάρμακα που επέπλεξαν την εξακρίβωση της αιτιότητας. Ωστόσο, φαίνεται ότι τα άλλα φάρμακα χρησιμοποιούνταν χρονίως, κάτι που είναι υπέρ του αιτιολογικού ρόλου της αμιωδαρόνης.

Τα στοιχεία είναι πολύ περιορισμένα, ωστόσο λαμβάνοντας υπόψη το υψηλό ποσοστό θνητότητας και το γεγονός ότι δεν μπορεί να αποκλειστεί ο αιτιολογικός ρόλος της αμιωδαρόνης, συνιστάται η προσθήκη αυτών των ανεπιθύμητων ενεργειών στην ΠΧΠ και των δύο μορφών, στην κατηγορία συχνότητας «μη γνωστές».

Φαρμακευτική αντίδραση με ηωσινοφιλία και συστηματικά συμπτώματα (DRESS) (όλα τα σκευάσματα)

Και στις 13 περιπτώσεις υπήρχαν ύποπτα συγχωρηγούμενα φάρμακα, κάποια από τα οποία είναι γνωστό ότι σχετίζονται με DRESS (π.χ. αλλοπουρινόλη, βανκομυκίνη) Ωστόσο, με βάση τη χρονολόγηση και την περιγραφή των περιπτώσεων, δεν είναι δυνατό να αποκλειστεί μία πιθανή αιτιότητα και, ως εκ τούτου, έχει συμφωνηθεί η ένταξη των DRESS στην ΠΧΠ και των δύο μορφών.

Παγκρεατίτιδα

Αναλύθηκαν συνολικά 60 ιατρικά επιβεβαιωμένες περιπτώσεις, από τις οποίες οι 49 αναφέρθηκαν με από στόματος χορηγούμενη αμιωδαρόνη. Οι 25 έχουν υπαινισσόμενη χρονολόγηση και σε 3 περιπτώσεις υπάρχει επανεμφάνιση κατά την επαναπρόκληση (RC). Επιπλέον, 6 ευλόγως καλά τεκμηριωμένες περιπτώσεις αναφέρθηκαν στην βιβλιογραφία και μία πρόσφατη μελέτη ελέγχου περιπτώσεων που δημοσιεύθηκε στο JAMA το Μάρτιο του 2015 επίσης υπέδειξε την παρουσία δυνητικής συσχέτισης της αμιωδαρόνης με την παγκρεατίτιδα (OR=1,53 (1,24-1,88)).

Για το λόγο αυτό, υπό το πρίσμα των διαθέσιμων δεδομένων για την αμιωδαρόνη, η PRAC θεώρησε ότι είναι απαραίτητο να γίνουν αλλαγές στις πληροφορίες των φαρμακευτικών προϊόντων που αναφέρονται στο παράρτημα αυτής της αναφοράς αξιολόγησης.

Η CMDh συμφωνεί με τα επιστημονικά πορίσματα της PRAC.

Επιχειρήματα για την τροποποίηση των όρων της(των) Άδειας(Αδειών) Κυκλοφορίας

Με βάση τα επιστημονικά πορίσματα για την αμιωδαρόνη, η CMDh είναι της άποψης ότι το ισοζύγιο οφέλους-κινδύνου των φαρμακευτικών προϊόντων που περιέχουν τη δραστική ουσία αμιωδαρόνη είναι ευνοϊκό με την επιφύλαξη των προτεινόμενων αλλαγών στις πληροφορίες του προϊόντος.

Η CMDh θεωρεί ότι οι άδειες κυκλοφορίας των προϊόντων που εμπίπτουν στο πλαίσιο αυτής της αξιολόγησης ΕΠΠΑ θα πρέπει να τροποποιηθούν. Στο βαθμό που και άλλα φαρμακευτικά προϊόντα που περιέχουν αμιωδαρόνη διαθέτουν αυτή τη στιγμής άδεια κυκλοφορίας στην ΕΕ ή υπόκεινται σε διαδικασίες έγκρισης μελλοντικά στην ΕΕ, η CMDh συνιστά να τροποποιηθούν και αυτές οι άδειες κυκλοφορίας αντιστοίχως.

Παράρτημα ΙΙ

**Τροποποιήσεις στις πληροφορίες προϊόντος των εθνικά εγκεκριμένων
φαρμακευτικών προϊόντων**

Τροποποιήσεις που πρέπει να συμπεριληφθούν στις σχετικές παραγράφους της Περίληψης των Χαρακτηριστικών του Προϊόντος

- Παράγραφος 4.8 (όλα τα από στόματος χορηγούμενα προϊόντα που περιέχουν αμιωδαρόνη)

Οι παρακάτω ανεπιθύμητες ενέργειες θα πρέπει να προστεθούν στις αναφερόμενες κατηγορίες συστήματος οργάνων, μαζί με τις καταγεγραμμένες:

Διαταραχές του ανοσοποιητικού συστήματος

Μη γνωστές: **Αναφυλακτική αντίδραση, αναφυλακτικό σοκ**

Διαταραχές του γαστρεντερικού:

Συχνές: **Δυσκοιλιότητα**

Όχι συχνές: **Ξηροστομία**

Μη γνωστές: **Παγκρεατίτιδα (οξεία)**

Διαταραχές του μεταβολισμού και της θρέψης

Μη γνωστές: **Μειωμένη όρεξη**

Διαταραχές του νευρικού συστήματος:

Μη γνωστές: **Παρкинсонισμός, παροσμία**

Ψυχιατρικές διαταραχές:

Μη γνωστές: **Παραλήρημα (συμπεριλαμβανομένης της σύγχυσης)**

Διαταραχές του δέρματος και του υποδόριου ιστού

Συχνές: **Έκζεμα**

Μη γνωστές: **σοβαρές δερματικές αντιδράσεις όπως τοξική επιδερμική νεκρόλυση (TEN), σύνδρομο Stevens-Johnson (SJS), πομφολυγώδης δερματίτιδα, φαρμακευτική αντίδραση με ηωσινοφιλία και συστηματικά συμπτώματα (DRESS).**

- Παράγραφος 4.8 (όλα τα ενδοφλεβίως χορηγούμενα προϊόντα που περιέχουν αμιωδαρόνη)

Οι παρακάτω ανεπιθύμητες ενέργειες θα πρέπει να προστεθούν στις αναφερόμενες κατηγορίες συστήματος οργάνων, μαζί με τις καταγεγραμμένες:

Διαταραχές του γαστρεντερικού:

Μη γνωστές: **Παγκρεατίτιδα (οξεία)**

Ψυχιατρικές διαταραχές:

Μη γνωστές: **Παραλήρημα (συμπεριλαμβανομένης της σύγχυσης)**

Διαταραχές του δέρματος και του υποδόριου ιστού

Συχνές: **Έκζεμα**

Μη γνωστές: **σοβαρές δερματικές αντιδράσεις όπως τοξική επιδερμική νεκρόλυση (TEN), σύνδρομο Stevens-Johnson (SJS), πομφολυγώδης δερματίτιδα και φαρμακευτική αντίδραση με ηωσινοφιλία και συστηματικά συμπτώματα (DRESS).**

Τροποποιήσεις που πρέπει να συμπεριληφθούν στις σχετικές παραγράφους του Φύλλου Οδηγιών Χρήσης

Οι παρακάτω ανεπιθύμητες ενέργειες θα πρέπει να προστεθούν στην παράγραφο 4 του φύλλου οδηγιών χρήσης όλων των από στόματος χορηγούμενων προϊόντων που περιέχουν αμιωδαρόνη:

Συχνές (μπορεί να επηρεάσουν έως 1 στα 10 άτομα):

Δυσκοιλιότητα.

Κνησμώδες, ερυθρό εξάνθημα (έκζεμα)

Όχι συχνές (μπορεί να επηρεάσουν έως 1 στα 100 άτομα):

Ξηροστομία.

Μη γνωστές (η συχνότητα δεν μπορεί να εκτιμηθεί με βάση τα διαθέσιμα δεδομένα):

Σοβαρή αλλεργική αντίδραση (αναφυλακτική αντίδραση, αναφυλακτικό σοκ), αιφνίδια φλεγμονή του παγκρέατος (παγκρεατίτιδα (οξεία)), μειωμένη όρεξη, ασυνήθιστες μυϊκές κινήσεις, ακαμψία, τρέμουλο και ανησυχία (παρκινσονισμός), μη φυσιολογική αίσθηση της όσφρησης (παροσμία), σύγχυση (παραλήρημα), απειλητικές για τη ζωή δερματικές αντιδράσεις που χαρακτηρίζονται από εξάνθημα, φουσαλίδες, ξεφλούδισμα του δέρματος και πόνο (τοξική επιδερμική νεκρόλυση (TEN), σύνδρομο Stevens-Johnson (SJS), πομφολυγώδης δερματίτιδα, φαρμακευτική αντίδραση με ηωσινοφιλία και συστηματικά συμπτώματα (DRESS)).

Οι παρακάτω ανεπιθύμητες ενέργειες θα πρέπει να προστεθούν στην παράγραφο 4 του φύλλου οδηγιών χρήσης όλων των ενδοφλεβίως χορηγούμενων προϊόντων που περιέχουν αμιωδαρόνη:

Συχνές (μπορεί να επηρεάσουν έως 1 στα 10 άτομα):

Κνησμώδες, ερυθρό εξάνθημα (έκζεμα)

Μη γνωστές (η συχνότητα δεν μπορεί να εκτιμηθεί με βάση τα διαθέσιμα δεδομένα):

Αιφνίδια φλεγμονή του παγκρέατος (παγκρεατίτιδα (οξεία)), σύγχυση (παραλήρημα), απειλητικές για τη ζωή δερματικές αντιδράσεις που χαρακτηρίζονται από εξάνθημα, φουσαλίδες, ξεφλούδισμα του δέρματος και πόνο (τοξική επιδερμική νεκρόλυση (TEN), σύνδρομο Stevens-Johnson (SJS), πομφολυγώδης δερματίτιδα, φαρμακευτική αντίδραση με ηωσινοφιλία και συστηματικά συμπτώματα (DRESS)).

Παράρτημα ΙΙΙ

Χρονοδιάγραμμα για την εφαρμογή της παρούσας θέσης

Χρονοδιάγραμμα για την εφαρμογή της συμφωνίας

Υιοθέτηση της συμφωνίας της CMDh:	Συνάντηση CMDh τον Ιούλιο
Διαβίβαση στις Εθνικές Αρμόδιες Αρχές των μεταφράσεων των παραρτημάτων για τη συμφωνία:	5 Σεπτεμβρίου 2015
Εφαρμογή της συμφωνίας από τα Κράτη-Μέλη:	4 Νοεμβρίου 2015

Annex I

Scientific conclusions and grounds for variation to the terms of the marketing authorisations

Scientific conclusions

Taking into account the PRAC Assessment Report on the PSURs for amiodarone, the scientific conclusions are as follows:

Anaphylaxis/anaphylactoid reaction (oral formulation only)

270 spontaneous cases of anaphylaxis were reviewed: 21 cases where alternative explanations do not exist and 4 with compatible time to onset (TTO) and positive de-challenge (DC), of which 1 with allergological test IgE specific positive for amiodarone. It is known that anaphylaxis, including anaphylactic shock, has been reported with amiodarone use (source: Micromedex). Anaphylactic shock is already listed as a very rare adverse drug reaction (ADR) in the Summary of Product Characteristics (SmPC) of intravenous (IV) amiodarone containing products.

Based on the presented data anaphylactic shock should be added to section 4.8 of the SmPC of all amiodarone containing tablets with a frequency of 'unknown'.

Parkinsonism symptoms (oral formulation only)

A total of 44 cases reporting Parkinsonism or associated symptoms were reviewed; 27 of these cases were with the oral formulation. In 7 cases chronology is possible and no alternative was found, and in 26 cases chronology is possible, however associated conditions may provide alternative explanations.

In the scientific literature there are two relevant articles regarding this association and in several textbooks (Martindale, Meyler's and Micromedex) it is mentioned that parkinsonian tremor, ataxia and akinesia and bradykinesia have been reported with amiodarone therapy.

Based on the presented evidence where the causal role of amiodarone may be possible and the reports in the worldwide scientific literature and main pharmacovigilance textbooks, "Parkinsonism" should be added to SmPC section 4.8 of all amiodarone tablets with a frequency of "unknown".

Parosmia (abnormal sense of smell) (oral formulation only)

A total of 20 cases were reviewed: one with a positive re-challenge (RC) and 14 where chronology was considered possible. Two publications reported an association of amiodarone and alterations in smell. In one retrospective study in the US, abnormal sense of smell has been reported in 1-3% of patients treated with oral amiodarone.

Based on the presented evidence "parosmia" should be added to section 4.8 of the SmPCs of all amiodarone tablets with a frequency of "unknown".

Confusion/delirium (all formulations)

Ninety-seven (97) cases were received of which four reported a positive RC, 29 cases with compatible TTO and DC, and 7 cases with a compatible chronology. Confusion/delirium are mentioned in various textbooks as (Martindale, Meyler's and Micromedex), however, no biological plausibility has been identified.

Based on the presented evidence confusion/delirium should be added to section 4.8 of the SmPCs of all amiodarone containing products with a frequency of "unknown".

Constipation (tablet only)

Sixty-seven (67) cases of constipation were reviewed, of which 40 occurred with oral amiodarone; 10 cases with no alternative explanation and with positive DC. In 2 clinical trials 'constipation' was reported disproportionately in the amiodarone group: in the European Myocardial Infarction Amiodarone Trial (EMIAT), constipation was observed in 0.50% with placebo compared to 1.08% with

amiodarone, and in the DIONYSIS trial, constipation was observed at 0.8% with dronedarone and 4.7% with amiodarone.

Based on presented evidence, “constipation” should be added to section 4.8 of the SmPC of oral amiodarone containing products.

Dry mouth (tablet only)

Twenty-nine (29) spontaneous reports were reviewed, in which 9 cases showed a possible relationship to the drug. The EMIAT clinical trial also showed a higher number of events in the amiodarone vs. placebo group (0.81% (n=6) versus 0.13% (n=1)).

Based on this evidence, “dry mouth” should be added to section 4.8 of all oral amiodarone containing products. The frequency should be based on the data provided from clinical trials, meaning that a frequency of “uncommon” is appropriate.

Eczema (all formulations)

Forty-one (41) possibly related post-marketing reports were reviewed. In the DIONYSOS trial dermatitis and eczema were reported with an overall incidence of 1.6% in both groups.

Based on the reported incidence from clinical trials and the fact that eczema is already listed for a member of the same class (dronedarone), plus the presence of 41 possibly related post-marketing reports, “eczema” should be added to section 4.8 of all amiodarone containing products with a frequency of “common”.

Decreased appetite

One hundred and fifty-four (154) cases of decreased appetite with oral amiodarone with a possible chronology were reviewed. In 7 cases, no confounding factors were found; 3 with positive DC. Anorexia was observed in clinical trials in amiodarone treated group (EMIAT study). Loss of appetite and anorexia were also observed in a retrospective study.

Based on the presented data “decreased appetite” should be added to the SmPC of amiodarone under a frequency “unknown”.

Severe skin reactions notably toxic epidermal necrolysis (TEN) and Stevens Johnson Syndrome (SJS) (all formulations)

For Bullous Dermatitis there are 13 cases with suggestive chronology however cases contain multiple concomitant and co-suspect drugs which may provide alternative explanations (especially vancomycin, sulfamethoxazole/trimethoprim, furosemide).

For erythem multiforme (EM), there were 6 cases with suggestive chronology, lack of alternative explanations and 2 positive DC, however these occurred during treatment for the ADR and the dechallenge cannot be fully attributed to the drug.

For SJS, there were 12 cases from which one potential positive DC (since all drugs were stopped, hard to ascertain causality) and the majority of cases confounded by co-suspect drugs.

For TEN, there were 14 cases out of which there is one positive DC, one recurrence in absence of treatment, one case started after amiodarone cessation and in at least 11 cases co-suspect drugs complicated the attribution of causality. However it appears that the other drugs were used chronically, which favour a causal role for amiodarone,

The evidence is quite limited, nevertheless considering the high fatality rate and that a causal role of amiodarone cannot be excluded, the addition of these reactions in the SmPC of both formulations is recommended, under a frequency of “unknown”.

Drug reaction with Eosinophilia and Systemic Symptoms (DRESS) (all formulations)

All 13 received cases have co-suspect drugs some of them known to be associated with DRESS (e.g. allopurinol vancomycin). Nevertheless, based on the chronology and case description it is not possible to refute a possible causality and therefore inclusion of DRESS in the SmPC for both formulations is agreed.

Pancreatitis

A total of 60 medically confirmed cases were analysed, 49 reported with oral amiodarone. 25 have a suggestive chronology and 3 have a positive RC. Furthermore 6 reasonably well-documented cases were reported in the literature and a recent case control study published in JAMA in March 2015 also indicated towards a potential association of amiodarone with pancreatitis (OR=1.53 (1.24-1.88)).

Therefore, in view of available data regarding amiodarone, the PRAC considered that changes to the product information of medicinal products containing amiodarone listed in the annex of this assessment report were warranted.

The CMDh agrees with the scientific conclusions made by the PRAC.

Grounds recommending the variation to the terms of the Marketing Authorisation(s)

On the basis of the scientific conclusions for amiodarone the CMDh is of the opinion that the benefit-risk balance of the medicinal products containing the active substance amiodarone is favourable subject to the proposed changes to the product information.

The CMDh reaches the position that the marketing authorisations of products in the scope of this single PSUR assessment should be varied. To the extent that additional medicinal products containing amiodarone are currently authorised in the EU or are subject to future authorisation procedures in the EU, the CMDh recommends that such marketing authorisations are varied accordingly.

Annex II

**Amendments to the product information of the nationally authorised
medicinal products**

Amendments to be included in the relevant sections of the Summary of Product Characteristics

- Section 4.8 (all oral amiodarone containing products)

The following adverse reactions should be added under the listed SOC and with the listed:

Immune system disorders

Unknown: **Anaphylactic reaction, anaphylactic shock**

Gastrointestinal disorders:

Common: **Constipation**

Uncommon: **Dry mouth**

Unknown: **Pancreatitis (acute)**

Metabolic and nutrition disorders

Unknown: **Decreased appetite**

Nervous system disorders:

Unknown: **Parkinsonism, parosmia**

Psychiatric disorders:

Unknown: **Delirium (including confusion)**

Skin and subcutaneous tissue disorders

Common: **eczema**

Unknown: **severe skin reactions as toxic epidermal necrolysis (TEN), Stevens- Johnson syndrome (SJS), bullous dermatitis, Drug reaction with eosinophilia and systematic symptoms (DRESS).**

- Section 4.8 (all IV amiodarone containing products)

The following adverse reactions should be added under the listed SOC and with the listed:

Gastrointestinal disorders:

Unknown: **Pancreatitis (acute)**

Psychiatric disorders:

Unknown: **Delirium (including confusion)**

Skin and subcutaneous tissue disorders

Common: **eczema**

Unknown: **severe skin reaction as toxic epidermal necrolysis (TEN) / Stevens- Johnson syndrome (SJS), bullous dermatitis and Drug reaction with eosinophilia and systematic symptoms (DRESS).**

Amendments to be included in the relevant sections of the Package Leaflet

The following ADRs should be added to section 4 of the package leaflet of all oral amiodarone containing products:

Common (may affect up to 1 in 10 people):

Constipation.

Itchy, red rash (eczema)

Uncommon (may affect up to 1 in 100 people):

Dry mouth.

Not known (frequency cannot be estimated from the available data):

Severe allergic reaction (anaphylactic reaction, anaphylactic shock); sudden inflammation of the pancreas (pancreatitis (acute)); decreased appetite; unusual muscle movements, stiffness, shaking and restlessness (parkinsonism); abnormal sense of smell (parosmia); confusion (delirium); life-threatening skin reactions characterised by rash, blisters, peeling skin and pain (toxic epidermal necrolysis (TEN), Stevens- Johnson syndrome (SJS), bullous dermatitis, Drug reaction with eosinophilia and systematic symptoms (DRESS)).

The following ADRs should be added to section 4 of the package leaflet of all IV amiodarone containing products:

Common (may affect up to 1 in 10 people):

Itchy, red rash (eczema)

Not known (frequency cannot be estimated from the available data):

Sudden inflammation of the pancreas (pancreatitis (acute)); confusion (delirium); life-threatening skin reactions characterised by rash, blisters, peeling skin and pain (toxic epidermal necrolysis (TEN), Stevens- Johnson syndrome (SJS), bullous dermatitis, Drug reaction with eosinophilia and systematic symptoms (DRESS)).

Annex III

Timetable for the implementation of this position

Timetable for the implementation of the agreement

Adoption of CMDh agreement:	July CMDh meeting
Transmission to National Competent Authorities of the translations of the annexes to the agreement:	5 September 2015
Implementation of the agreement by the Member States:	4 November 2015

ANEXO I

CONCLUSIONES CIENTÍFICAS Y MOTIVOS POR LOS QUE SE RECOMIENDA LA MODIFICACIÓN DE LAS CONDICIONES DE LAS AUTORIZACIONES DE COMERCIALIZACIÓN

Conclusiones científicas

Teniendo en cuenta lo dispuesto en el Informe de Evaluación del Comité para la Evaluación de Riesgos en Farmacovigilancia (PRAC) sobre los informes periódicos de seguridad (IPs) para amiodarona, las conclusiones científicas son las siguientes:

Anafilaxia/reacción anafilactoide (solo para la forma farmacéutica oral)

Se analizaron 270 casos espontáneos de anafilaxia: en 21 de estos casos no había otra explicación; en 4 casos el tiempo hasta la aparición de los síntomas y la mejora de la reacción al retirar el fármaco indicaron que la reacción podía deberse al fármaco (1 de estos casos dio un resultado positivo en la prueba alergológica para la determinación de la inmunoglobulina E [IgE] específica para amiodarona). Se sabe que se han notificado casos de anafilaxia, incluido choque anafiláctico, con el uso de amiodarona (fuente: Micromedex). El choque anafiláctico ya se encuentra clasificado como reacción adversa a un medicamento (RAM) muy rara en la ficha técnica de los medicamentos que contienen amiodarona y que se administran por vía intravenosa (i. v.).

A partir de los datos presentados, se debería incluir “choque anafiláctico” en la sección 4.8 de la ficha técnica de todos los comprimidos que contienen amiodarona con una frecuencia “no conocida”.

Síntomas de parkinsonismo (formas orales únicamente)

Se analizó un total de 44 casos en los que se había notificado parkinsonismo o síntomas asociados; 27 de estos casos se dieron con la forma farmacéutica oral. En 7 casos, la cronología era posible y no se encontró otra explicación; en 26 casos, la cronología era posible aunque las enfermedades asociadas podían ofrecer otras explicaciones.

En la literatura científica se pueden encontrar dos artículos importantes relativos a esta asociación y en varios libros de texto (Martindale, Meyler y Micromedex) se menciona que se han notificado síntomas de temblor, ataxia, acinesia y bradicinesia asociados al parkinsonismo en el tratamiento con amiodarona.

A partir de las pruebas presentadas en las que se indica una posible relación causal de amiodarona, los informes de la literatura científica de todo el mundo y los principales libros de texto sobre farmacovigilancia, se debería incluir “parkinsonismo” en la sección 4.8 de la ficha técnica de amiodarona comprimidos con una frecuencia “no conocida”.

Parosmia (alteración del olfato) (solo para la forma farmacéutica oral)

Se analizó un total de 20 casos: en 1 caso la mejora de la reacción al volver a administrar el fármaco indicó que la reacción podía deberse al fármaco y en 14 casos la cronología se consideró posible. En dos publicaciones se notificó la asociación de amiodarona con las alteraciones del olfato. En un estudio retrospectivo realizado en EE. UU., se notificó la alteración del olfato en el 1-3 % de los pacientes tratados con amiodarona oral.

A partir de las pruebas presentadas, se debería incluir “parosmia” en la sección 4.8 de la ficha técnica de todos los comprimidos que contienen amiodarona con una frecuencia “no conocida”.

Estado de confusión/delirio (para todas las formas farmacéuticas)

Se analizaron 97 casos: en 4 casos se observó una mejora de la reacción al volver a administrar el fármaco, en 29 casos el tiempo hasta la aparición y la mejora de la reacción al retirar el fármaco indicaron que la reacción podía deberse al fármaco y en 7 casos la cronología se podía asociar al fármaco. El estado de confusión/delirio se menciona en varios libros de texto como Martindale, Meyler y Micromedex. Sin embargo, no se ha identificado ninguna explicación biológica verosímil.

A partir de las pruebas presentadas, se debería incluir “estado de confusión/delirio” en la sección 4.8 de la ficha técnica para todos los medicamentos que contienen amiodarona con una frecuencia “no conocida”.

Estreñimiento (solo para comprimidos)

Se analizaron 67 casos de estreñimiento, 40 de los cuales fueron con amiodarona oral; 10 casos no tuvieron otra explicación y presentaron una mejora de la reacción al retirar el fármaco. En 2 ensayos clínicos, se notificó “estreñimiento” de manera desproporcionada en el grupo de tratamiento con amiodarona: en el ensayo EMIAT (European Myocardial Infarction Amiodarone Trial [ensayo europeo con amiodarona para tratar el infarto de miocardio]) se observó estreñimiento en el 0,50 % de los pacientes que recibieron placebo en comparación con el 1,08 % de los pacientes que recibieron amiodarona, y en el ensayo DIONYSIS [sic: DIONYSOS], se observó estreñimiento en el 0,8 % de los pacientes que recibieron dronedarona en comparación con el 4,7 % de los pacientes que recibieron amiodarona.

A partir de las pruebas presentadas, se debería incluir “estreñimiento” en la sección 4.8 de la ficha técnica de todos los medicamentos que contienen amiodarona y que se administran por vía oral.

Sequedad de boca (solo para comprimidos)

Se analizaron 29 casos espontáneos, de los que 9 casos mostraron una posible relación con el fármaco. El ensayo EMIAT también mostró un número más elevado de acontecimientos en el grupo que recibió amiodarona en comparación con el grupo que recibió placebo (el 0,81 % [N = 6] en comparación con el 0,13 % [N = 1]).

A partir de las pruebas presentadas, se debería incluir “sequedad de boca” en la sección 4.8 de la ficha técnica de todos los medicamentos que contienen amiodarona y que se administran por vía oral. La frecuencia debería basarse en los datos proporcionados por los ensayos clínicos, lo que significa que una frecuencia “poco frecuente” es adecuada.

Eczema (para todas las formas farmacéuticas)

Se analizaron 41 casos notificados después de la comercialización del fármaco que podían estar relacionados con este. En el ensayo DIONYSOS, se notificaron casos de dermatitis y de eczema con una incidencia global del 1,6 % en ambos grupos.

A partir de las incidencias notificadas en los ensayos clínicos y del hecho de que el eczema ya se encuentra clasificado para otro fármaco de la misma clase (dronedarona), además de la presencia de 41 casos notificados después de la comercialización del fármaco que podían estar relacionados con este, se debería incluir “eczema” en la sección 4.8 de la ficha técnica de todos los medicamentos que contienen amiodarona con una frecuencia “frecuente”.

Disminución del apetito

Se analizaron 154 casos de disminución del apetito con amiodarona administrada por vía oral con una posible cronología. En 7 casos, no se encontró ningún factor de confusión; 3 casos presentaron una mejora de la reacción al retirar el fármaco. Se observaron casos de anorexia en el grupo tratado con amiodarona en ensayos clínicos (estudio EMIAT). También se observaron casos de disminución del apetito y de anorexia en un estudio retrospectivo.

A partir de los datos presentados, se debería incluir “disminución del apetito” en la ficha técnica de amiodarona con una frecuencia “no conocida”.

Reacciones cutáneas severas, en particular la necrólisis epidérmica tóxica (NET) y el síndrome de Stevens-Johnson (SSJ) (para todas las formas farmacéuticas)

Se dieron 13 casos de dermatitis bullosa con posible cronología. Sin embargo, estos casos estaban expuestos a otros fármacos concomitantes que también podían ser sospechosos, lo que podría ofrecer otras explicaciones (especialmente vancomicina, sulfametoxazol/trimetoprima y furosemida).

Se dieron 6 casos de eritema polimorfo (EP) con posible cronología, sin otras explicaciones y 2 casos que presentaron una mejora de la reacción al retirar el fármaco. Sin embargo, estos casos ocurrieron durante el tratamiento de la RAM por lo que la mejora por la retirada no puede atribuirse enteramente al fármaco.

Se dieron 12 casos de SSJ, de los que había 1 caso con una posible mejora de la reacción al retirar el fármaco (puesto que se interrumpió la administración de todos los fármacos, es difícil establecer la relación causal) y la mayoría de los casos no estaban claros debido a la administración conjunta de otros fármacos sospechosos.

Se dieron 14 casos de NET, de los cuales 1 caso presentó una mejora de la reacción al retirar el fármaco, 1 caso tuvo una recidiva en ausencia de tratamiento y 1 caso se inició después de la suspensión del tratamiento con amiodarona; en al menos 11 casos, los otros fármacos sospechosos dificultaron la atribución de la relación causal. No obstante, parece que el resto de fármacos se administró de forma crónica, lo que favorece una relación causal para amiodarona.

Las pruebas son bastante limitadas, sin embargo, si se considera la elevada tasa de letalidad y que no se puede excluir la relación causal de amiodarona, se recomienda la inclusión de estas reacciones en la ficha técnica de ambas formas farmacéuticas con una frecuencia “no conocida”.

Reacción al medicamento con eosinofilia y síntomas sistémicos (RMESS) (para todas las formas farmacéuticas)

Los 13 casos analizados estuvieron expuestos fármacos administrados conjuntamente que también podían ser sospechosos y algunos de ellos estaban asociados a RMESS (p. ej., alopurinol y vancomicina). No obstante, a partir de la cronología y la descripción de los casos, no se puede rebatir una posible relación causal, por lo que se acuerda la inclusión de RMESS en la ficha técnica para ambas formas farmacéuticas.

Pancreatitis

Se analizó un total de 60 casos confirmados clínicamente, 49 de ellos con amiodarona oral. 25 casos presentaron una posible cronología y 3 casos, una mejora de la reacción al volver a administrar el fármaco. Además, se notificaron 6 casos razonablemente bien documentados en la literatura científica y un estudio de casos y controles recientemente publicado en JAMA en marzo de 2015 también indicó que podía existir una posible asociación entre amiodarona y pancreatitis (OR [odds ratio] = 1,53 (1,24-1,88)).

Por tanto, teniendo en cuenta todos los datos disponibles relativos a amiodarona, el PRAC consideró que estaban justificadas las modificaciones de la información del producto de los medicamentos que contienen amiodarona, modificaciones que se encuentran detalladas en el anexo de este informe de evaluación.

El Grupo de Coordinación para Procedimientos de Reconocimiento Mutuo y Descentralizado (Coordination Group for Mutual Recognition and Decentralised Procedures, CMDh) está de acuerdo con las conclusiones científicas realizadas por el PRAC.

Motivos por los que se recomienda la modificación de las condiciones de la(s) Autorización(es) de Comercialización

De acuerdo con las conclusiones científicas para el principio activo amiodarona, el CMDh considera que el balance beneficio-riesgo de los medicamentos que contienen dicho principio activo es favorable sujeto a los cambios propuestos en la información del producto.

El CMDh llega a la conclusión de que se deberían modificar las autorizaciones de comercialización de los medicamentos incluidos en esta única evaluación del IPS. Ya que otros medicamentos que contienen amiodarona se están autorizando actualmente en la UE o están sujetos a futuros procedimientos de autorización en la UE, el CMDh recomienda que se modifiquen dichas autorizaciones de comercialización según corresponda.

ANEXO II

MODIFICACIONES A LA INFORMACIÓN DEL PRODUCTO DE LOS MEDICAMENTOS AUTORIZADOS A NIVEL NACIONAL

Modificaciones que se deben incluir en las secciones correspondientes de la ficha técnica

- Sección 4.8 (para todos los medicamentos que contienen amiodarona y que se administran por vía oral)

Se deberían incluir las siguientes reacciones adversas en la clasificación por órganos y sistemas, así como en las reacciones detalladas a continuación:

Trastornos del sistema inmunológico

Frecuencia no conocida: **reacción anafilactoide, choque anafiláctico**

Trastornos gastrointestinales

Frecuentes: **estreñimiento**

Poco frecuentes: **sequedad de boca**

Desconocido: **pancreatitis (aguda)**

Trastornos del metabolismo y de la nutrición

Desconocido: **disminución del apetito**

Trastornos del sistema nervioso:

Desconocido: **parkinsonismo, parosmia**

Trastornos psiquiátricos:

Desconocido: **estado de delirio (incluida confusión)**

Trastornos de la piel y del tejido subcutáneo

Frecuentes: **eczema**

Frecuencia no conocida: **reacciones cutáneas severas como necrólisis epidérmica tóxica (NET); síndrome de Stevens-Johnson (SSJ), dermatitis bullosa, reacción al medicamento con eosinofilia y síntomas sistémicos (RMESS).**

- Sección 4.8 (todos los medicamentos que contienen amiodarona y que se administran por vía i. v.)

Se deberían incluir las siguientes reacciones adversas en la clasificación por órganos y sistemas, así como en las reacciones detalladas a continuación:

Trastornos gastrointestinales:

Desconocido: **Pancreatitis (aguda)**

Trastornos psiquiátricos:

Desconocido: **Estado de delirio (incluido estado de confusión)**

Trastornos de la piel y del tejido subcutáneo

Frecuentes: **eczema**

Frecuencia no conocida: **reacciones cutáneas severas como necrólisis epidérmica tóxica (NET); síndrome de Stevens-Johnson (SSJ), dermatitis bullosa, reacción al medicamento con eosinofilia y síntomas sistémicos (RMESS).**

Modificaciones que se deben incluir en las secciones correspondientes del prospecto del envase

Se deberían incluir las siguientes RAM en la sección 4 del prospecto del envase de todos los medicamentos que contienen amiodarona y que se administran por vía oral:

Frecuentes (pueden afectar a 1 de cada 10 personas):

Estreñimiento

Exantema pruriginoso enrojecido (eczema)

Poco frecuentes (pueden afectar a 1 de cada 100 personas):

Sequedad de boca

Frecuencia no conocida (no puede estimarse a partir de los datos disponibles):

Reacción alérgica severa (reacción anafilactoide, choque anafiláctico); inflamación repentina del páncreas (pancreatitis [aguda]); disminución del apetito; movimientos musculares anómalos, rigidez, temblor e inquietud (parkinsonismo); alteración del olfato (parosmia); estado de confusión (delirio); reacciones cutáneas potencialmente mortales caracterizadas por erupción cutánea, ampollas, descamación y dolor (necrólisis epidérmica tóxica (NET), síndrome de Stevens-Johnson (SSJ), dermatitis bullosa, reacción al medicamento con eosinofilia y síntomas sistémicos (RMESS).

Se deberían incluir las siguientes RAM en la sección 4 del prospecto del envase de todos los medicamentos que contienen amiodarona y que se administran por vía i. v.:

Frecuentes (pueden afectar a 1 de cada 10 personas):

Exantema pruriginoso enrojecido (eczema)

Frecuencia no conocida (no puede estimarse a partir de los datos disponibles):

Inflamación repentina del páncreas (pancreatitis [aguda]); estado de confusión (delirio); reacciones cutáneas potencialmente mortales caracterizadas por erupción cutánea, ampollas, exfoliación y dolor (necrólisis epidérmica tóxica (NET), síndrome de Stevens-Johnson (SSJ), dermatitis bullosa, reacción al medicamento con eosinofilia y síntomas sistémicos (RMESS).

ANEXO III

CALENDARIO PARA LA IMPLEMENTACIÓN DE ESTA RECOMENDACIÓN

Calendario para la implementación del acuerdo

Adopción del acuerdo del CMDh:	Reunión del CMDh en julio
Transferencia a las autoridades nacionales competentes de las traducciones de los anexos al acuerdo:	5 de septiembre de 2015
Implementación del acuerdo por parte de los Estados miembros (presentación del tipo de modificación IA _{IN} por parte del titular de la autorización de comercialización):	4 de noviembre de 2015

I lisa

Teaduslikud järeldused ja müügilubade tingimuste muutmise alused

Teaduslikud järeldused

Võttes arvesse ravimiohutuse riskihindamise komitee hindamisaruannet amiodarooni perioodiliste ohutusaruannete kohta, on inimravimite komitee teaduslikud järeldused järgmised:

Anafülaksia, anafülaktoidne reaktsioon (ainult suukaudne ravimvorm)

Spontaanselt anafülaksiast on teatatud 270 juhul, sh 21 juhtu, millel puudusid muud selgitused, ning 4 juhtu, mille korral tekkisid kõrvaltoimed ravimi kasutamise ajal ning möödusid pärast ravimi manustamise lõpetamist, kusjuures neist ühel juhul leiti allergoloogilises uuringus amiodaroonile spetsiifilised IgE antikehad. Amiodarooni kasutamisega seoses on teatatud anafülaksiast, sh anafülaktiline šokk (allikas: Micromedex). Intravenoosselt manustatava amiodarooni ravimi omaduste kokkuvõttes on anafülaktiline šokk juba loetletud väga harva esineva kõrvaltoimena.

Olemasolevate andmete alusel tuleb kõikide amiodarooni sisaldavate tablettide ravimi omaduste kokkuvõtte lõiku 4.8 lisada anafülaktiline šokk esinemissagedusega „teadmata“.

Parkinsonismi sümptomid (ainult suukaudne ravimvorm)

Kokku on teatatud 44 parkinsonismi või seonduvate sümptomite juhust; neist 27 juhul manustati ravimit suu kaudu. 7 juhul oli ajaline seos ravimi kasutamise ja kõrvaltoime vahel võimalik ja mingit muud selgitust kõrvaltoime tekkele ei leitud ning 26 juhul oli ajaline seos ravimi kasutamise ja kõrvaltoime vahel võimalik, kuid kaasuvate seisundite tõttu võivad kõrvaltoime tekkel olla muud selgitused.

Teaduskirjanduses on selle seose kohta kaks asjassepuutuvat artiklit ning mitmes käsiraamatus (Martindale, Meyler ja Micromedex) on nimetatud parkinsonistlikku treemorit, ataksiat ja akineesiat seoses amiodarooniga.

Olemasolevate tõendite alusel, mille kohaselt põhjuslik seos amiodarooni ja parkinsonismi sümptomite vahel on võimalik, ning ülemaailmses teaduskirjanduses avaldatu ja peamiste ravimohutuse käsiraamatute põhjal tuleb „parkinsonism“ lisada kõikide amiodarooni tablettide ravimi omaduste kokkuvõtte lõiku 4.8 esinemissagedusega „teadmata“.

Parosmia (lõhnatajuhäire; ainult suukaudne ravimvorm)

Kokku on teatatud 20 juhust: üks juht kordus pärast ravimi teistkordset manustamist ja 14 juhul oli ajaline seos ravimi manustamise ja kõrvaltoime vahel võimalik. Kahes publikatsioonis teatati amiodarooni ja haistmishäire seosest. Ühes retrospektiivses uuringus Ameerika Ühendriikides teatati haistmistajuhäiretest 1%...3% patsientidest, keda raviti amiodarooniga.

Esitatud tõendusmaterjali alusel tuleb lisada „parosmia“ kõikide amiodarooni sisaldavate ravimite ravimiomaduste kokkuvõtte lõiku 4.8 esinemissagedusega „teadmata“.

Segasusseisund, deliirium (kõik ravimvormid)

Teatati 97 juhust, neist neli juhtu kordusid pärast ravimi teistkordset manustamist, 29 juhtu algusaeg oli kokkusobiv kõrvaltoime tekkeajaga ning lisaks möödus kõigil neil juhtudel kõrvaltoime pärast ravimi manustamise lõpetamist ja 7 juhul oli tegemist ajaliselt kokkusobiva kõrvaltoime tekkega. Erinevates käsiraamatutes (Martindale, Meyler ja Micromedex) on nimetatud segasusseisundit ja deliiriumi, kuid bioloogilist seost nende kõrvaltoimete ja amiodarooni vahel ei ole tuvastatud.

Esitatud tõendusmaterjali alusel tuleb lisada „segasusseisund ja deliirium“ kõikide amiodarooni sisaldavate ravimite ravimiomaduste kokkuvõtte lõiku 4.8 esinemissagedusega „teadmata“.

Kõhukinnisus (ainult tabletid)

On teatatud 67 kõhukinnisuse juhust, millest 40 olid seotud amiodarooni suukaudse manustamisega; 10 juhul ei olnud kõrvaltoime tekkele muud selgitust ja kõigil neil juhtudel möödus kõrvaltoime, kui ravimi manustamine lõpetati. Kahes kliinilises uuringus teatati kõhukinnisusest ebaproportsionaalselt amiodarooni rühmas: EMIAT-uuringus (*European Myocardial Infarction Amiodarone Trial*) täheldati kõhukinnisust platseeborühmas 0,50% ja amiodarooni rühmas 1,08% uuritavatest ning DIONYSOS-uuringus täheldati kõhukinnisust dronedarooni rühmas 0,8% ja amiodarooni rühmas 4,7% uuritavatest.

Esitatud tõendusmaterjali alusel tuleb lisada „kõhukinnisus“ suukaudset amiodarooni sisaldavate ravimite ravimiomaduste kokkuvõtte lõiku 4.8.

Suukuivus (ainult tabletid)

Teatati 29 juhust, millest 9 juhul leiti võimalik seos ravimiga. EMIAT-uuringus oli juhtude arv samuti suurem amiodarooni rühmas kui platseeborühmas (0,81% (n=6) vs 0,13% (n=1)).

Esitatud tõendusmaterjali alusel tuleb lisada „suukuivus“ suukaudset amiodarooni sisaldavate ravimite ravimiomaduste kokkuvõtte lõiku 4.8. Tekkesagedus peab põhinema kliiniliste uuringute andmetel, mistõttu on asjakohane sagedusmääratlus „aeg-ajalt“.

Ekseem (kõik ravimvormid)

Ekseemist on turustamisjärgselt teatatud 41 korral; kõigil juhtudel oli võimalik seos ravimi kasutamise ja kõrvaltoime vahel. DIONYSOS-uuringus teatati dermatiidist ja ekseemist, mille üldine esinemissagedus mõlemas rühmas oli 1,6%.

Kliinilistes uuringutes teatatud esinemissageduse alusel ja arvestades fakti, et ekseem on juba loetletud sama ravimirühma ravimi (dronedaroon) kõrvaltoimena, ning olemasolevat 41 turustamisjärgset kõrvaltoime teatist, kus põhjuslik seos on võimalik, tuleb ekseem lisada kõikide amiodarooni sisaldavate ravimite ravimi omaduste kokkuvõtte lõiku 4.8 sagedusmääratlusega „sage“.

Söögiisu vähenemine

Hinnati 154 söögiisu vähenemise juhtu, millel on võimalik kronoloogiline seos suu kaudu manustatud amiodarooniga. 7 juhul ei leitud kaasuvaid tegureid, 3 juhtu möödusid pärast ravimi manustamise lõpetamist. Kliinilistes uuringutes (EMIAT-uuring) täheldati amiodarooni rühmas anoreksiat. Retrospektiivses uuringus täheldati samuti söögiisu vähenemist ja anoreksiat.

Esitatud andmete alusel tuleb lisada „söögiisu vähenemine“ amiodarooni ravimi omaduste kokkuvõttesse esinemissagedusega „teadmata“.

Rasked nahareaktsioonid. nt epidermise toksiline nekrolüüs ja Stevensi-Johnsoni sündroom (kõik ravimvormid)

On teatatud 13 villilise dermatiidi juhust, mis viitavad võimalikule kronoloogilisele seosele ravimi kasutamise ja kõrvaltoime vahel, kuid kaasuvalt on manustatud mitmeid muid ravimeid, millel on samuti võimalik seos kõrvaltoimega (eriti vankomütsiin, sulfametoksasool/trimetoprim, furoseemid).

On teatatud 6 multiformse erüteemi juhust, mis viitavad võimalikule kronoloogilisele seosele ravimi kasutamise ja kõrvaltoime vahel ning mille korral alternatiivne selgitus puudub. Neist 2 juhtu möödusid pärast ravimi manustamise lõpetamist, kuid neil juhtudel said patsiendid kõrvaltoime vastu ravi, mistõttu ei saa ravi katkestamise positiivset mõju kindlalt seostada ravimiga.

Teatati 12 Stevensi-Johnsoni sündroomi juhust, millest ühel juhul on võimalik, et see taandus pärast ravi lõpetamist (kõikide ravimite manustamine lõpetati, mistõttu on raske põhjuslikku seost kindlaks teha) ja enamikul juhtudest on hindamine raskendatud kaasuva ravi tõttu.

On teatatud 14 epidermise toksilise nekrolüüsi juhust, millest üks taandus pärast ravi lõpetamist, üks taastekke juht puuduva ravi korral, üks juht tekkis pärast ravi katkestamist amiodarooniga. Kaasuva ravi tõttu oli põhjusliku seose kindlakstegemine raskendatud vähemalt 11 juhul, aga et neil juhtudel kasutati kaasuvat ravi krooniliselt, oli kõrvaltoime põhjuslik seos amiodarooniga siiski võimalik.

Kuigi tõendusmaterjali on vähe, aga arvestades kõrget suremusmäära ning seda, et põhjuslikku seost amiodarooniga ei saa välistada, on soovitatav lisada need reaktsioonid mõlema ravimvormi ravimi omaduste kokkuvõttesse esinemissagedusega „teadmata“.

Ravimireaktsioon koos eosinofiilia ja süsteemsete sümptomitega (DRESS: kõik ravimvormid)

Kõigil 13 teatatud juhul kasutati samaaegselt teisi ravimeid, millest osad võivad olla seotud eosinofiiliaga ja süsteemsete sümptomitega ravimireaktsiooniga (nt allopurinool, vankomütsiin). Vaatamata sellele ei saa kronoloogilise seose ja kirjelduste alusel välistada võimalikku põhjuslikku seost, mistõttu tuleb lisada mõlema ravimvormi ravimi omaduste kokkuvõttesse „ravimireaktsioon koos eosinofiilia ja süsteemsete sümptomitega“.

Pankreatiit

Kokku analüüsiti 60 kliiniliselt kinnitatud juhtu, millest 49 juhul oli kasutatud suukaudset amiodarooni. 25 juhul oli ajaline seos ravimi kasutamise ja kõrvaltoime tekke vahel ja 3 juhtu kordusid pärast ravimi teistkordset manustamist. Kirjanduses on teatatud 6 hästi dokumenteeritud juhust ja hiljutise juht-kontrolluuringu tulemused, mis avaldati ajakirja JAMA 2015 a. märtsi väljaandes, viitavad samuti amiodarooni võimalikule seosele pankreatiidiga (OR=1,53 (1,24...1,88)).

Olemasolevate andmete alusel oli ravimiohutuse riskihindamiskomitee seisukohal, et muudatused selle hindamisaruande lisas nimetatud amiodarooni sisaldavate ravimite ravimiteabes on põhjendatud.

Euroopa ravimiametite koordineerimisgrupp nõustub ravimiohutuse riskihindamiskomitee teaduslike järeldustega.

Müügilubade tingimuste muutmise soovitusel alused

Amiodarooni kohta tehtud teaduslike järelduste põhjal on Euroopa ravimiametite koordineerimisgrupp arvamusel, et toimeainena amiodarooni sisaldavate ravimite kasu/riski suhe on soodne, kui ravimiteabes tehakse vastavad muudatused.

Euroopa ravimiametite koordineerimisgrupp on seisukohal, et kõnealuses perioodilise ohutusaruande hindamises käsitletavate ravimite müügilube tuleb muuta. Kui Euroopa Liidus on praegu väljastatud või kavas edaspidi väljastada müügilube ka teistele amiodarooni sisaldavatele ravimitele, soovib Euroopa ravimiametite koordineerimisgrupp teha vastavad muudatused ka nende ravimite müügilubades.

II lisa

Muutused riikliku müügiloaga ravimpreparaatide ravimiteabes

Muudatused, mis tuleb teha ravimi omaduste kokkuvõtte vastavates lõikudes

- Lõik 4.8 (kõik amiodarooni sisaldavad ravimid)

Järgnevad kõrvaltoimed tuleb lisada organsüsteemi klasside alalõikudesse vastavate esinemissagedustega:

Immuunsüsteemi häired

Teadmata: **anafülaktiline reaktsioon, anafülaktiline šokk**

Seedetrakti häired

Sage: **kõhukinnisus**

Aeg-ajalt: **suukuivus**

Teadmata: **(äge) pankreatiit**

Ainevahetus- ja toitumishäired

Teadmata: **söögiisu vähenemine**

Närvisüsteemi häired

Teadmata: **parkinsonism, parosmia**

Psühhiaatrilised häired

Teadmata: **deliirium (sh segasusseisund)**

Naha ja nahaaluskoe kahjustused

Sage: **ekseem**

Teadmata: **rasked nahareaktsioonid, nt epidermise toksiline nekrolüüs, Stevensi-Johnsoni sündroom, villiline dermatiit, ravimireaktsioon eosinofiilia ja süsteemsete sümptomitega (DRESS).**

- Lõik 4.8

Lisada alljärgnev hoiatus:

Järgnevad kõrvaltoimed lisada vastavatesse organsüsteemi klasside alalõikudesse nimetatud esinemissagedustega:

Seedetrakti häired

Teadmata: **(äge) pankreatiit**

Psühhiaatrilised häired

Teadmata: **deliirium (sh segasusseisund)**

Naha ja nahaaluskoe kahjustused

Sage: **ekseem**

Teadmata: **rasked nahareaktsioonid, nt epidermise toksiline nekrolüüs, Stevensi-Johnsoni sündroom, villiline dermatiit, ravimireaktsioon eosinofiilia ja süsteemsete sümptomitega**

(DRESS).

Muudatused, mis tuleb teha pakendi infolehe vastavates lõikudes

Järgnevad kõrvaltoimed tuleb lisada kõikide amiodarooni sisaldavate ravimite pakendi infolehe lõiku 4:

Sage (võib esineda kuni 1 inimesel 10-st):

Kõhukinnisus

Sügelev, punetav lööve (ekseem)

Aeg-ajalt (võib esineda kuni 1 inimesel 100-st):

Suukuivus

Teadmata (ei saa hinnata olemasolevate andmete alusel):

Raske allergiline reaktsioon (anafülaktiline reaktsioon, anafülaktiline šokk); äkiline kõhunäärmepõletik ((äge) pankreatiit); söögiisu vähenemine; lihaste ebatavalised liigutused, jäikus, värisemine ja rahutus (parkinsonism); lõhnataju häire (parosmia); segasusseisund (deliirium); eluohtlikud nahareaktsioonid, millega kaasneb lööve, villid, naha irdumine ja valu (epidermise toksiline nekrolüüs), Stevensi-Johnsoni sündroom, villiline dermatiit, ravimireaktsioon eosinofiilia ja süsteemsete sümptomitega (DRESS).

Järgnevad kõrvaltoimed tuleb lisada intravenoosselt manustatavate amiodarooni sisaldavate ravimite pakendi infolehe lõiku 4:

Sage (võib esineda kuni 1 inimesel 10-st):

Sügelev, punetav lööve (ekseem)

Teadmata (ei saa hinnata olemasolevate andmete alusel):

Äkiline kõhunäärmepõletik ((äge) pankreatiit); segasusseisund (deliirium); eluohtlikud nahareaktsioonid, millega kaasneb lööve, villid, naha irdumine ja valu (epidermise toksiline nekrolüüs), Stevensi-Johnsoni sündroom, villiline dermatiit, ravimireaktsioon eosinofiilia ja süsteemsete sümptomitega (DRESS).

III lisa

Seisukoha rakendamise ajakava

Kokkuleppe rakendamise ajakava

Euroopa ravimiametite koordineerimisgrupi kokkuleppe vastuvõtmine:	Euroopa ravimiametite koordineerimisgrupi 2015 a. juuli koosolek
Kokkuleppe lisade tõlgete edastamine liikmesriikide pädevatele asutustele:	5.september 2015
Kokkuleppe rakendamine liikmesriikides (müügiloa hoidja esitab muudatuse taotluse):	4.november 2015

LIITE I

TIETEELLISET PÄÄTELMÄT JA PERUSTEET MYYNTELUPUEN EHTOJEN MUUTTAMISELLE

Tieteelliset päätelmät

Ottaen huomioon arviointiraportin, jonka lääketurvallisuuden riskinarviointikomitea (PRAC) on tehnyt amiodaronia koskevista määrääjain julkaistavista turvallisuusraporteista (PSUR), tieteelliset päätelmät ovat seuraavat:

Anafylaksia/anafylaktoidinen reaktio (vain oraalinen lääkekuoto)

270 spontaania anafylaksiatapausta arvioitiin: 21 tapausta, joissa ei ollut vaihtoehtoista selitystä, ja 4 tapausta, joissa reaktion ilmaantumisaika oli johdonmukainen suhteessa amiodaronin aloitukseen, joissa oireet loppuivat amiodaronin käytön lopettamisen jälkeen, ja joista yhteen liittyi positiivinen tulos amiodaronille spesifisessä IgE-määrityksessä. Tiedetään, että anafylaksiaa, mukaan lukien anafylaktista sokkia, on raportoitu amiodaronin käytön yhteydessä (lähde: Micromedex). Anafylaktinen sokki on jo listattu hyvin harvinaisena haittavaikutuksena suonensisäisesti annettavien (i.v.) amiodaronia sisältävien valmisteiden valmisteyhteenvedoissa (SmPC).

Esitetyn tiedon perusteella "anafylaktinen sokki" on lisättävä kaikkien amiodaronia sisältävien tablettien valmisteyhteenvedojen kohtaan 4.8, yleisyys "tuntematon".

Parkinsonismin oireet (vain oraalinen lääkekuoto)

Yhteensä 44 parkinsonismia tai siihen liittyviä oireita raportoivaa tapausta arvioitiin; 27 näistä tapauksista liittyi oraaliseen lääkekuotoon. 7 tapauksessa kronologinen yhteys oli mahdollinen ja vaihtoehtoista selitystä ei löytynyt, ja 26 tapauksessa kronologinen yhteys oli mahdollinen, mutta liitännäissairaudet saattoivat toimia vaihtoehtoisena selityksenä.

Tieteellisessä kirjallisuudessa on kaksi tätä syy-yhteyttä koskevaa relevanttia tieteellistä artikkelia, ja useissa oppikirjoissa (Martindale, Meyler's ja Micromedex) mainitaan, että parkinsonismiin liittyvää vapinaa, ataksiaa ja akinesiaa sekä bradykinesiaa on raportoitu amiodaronihoidon yhteydessä.

Amiodaronin mahdollisesta syy-yhteydestä esitetyn näytön, maailmanlaajuisen tieteellisen kirjallisuuden raporttien sekä lääketurvatoiminnan tärkeimpien oppikirjojen perusteella "parkinsonismi" on lisättävä kaikkien amiodaronia sisältävien tablettien valmisteyhteenvedojen kohtaan 4.8, yleisyys "tuntematon".

Parosmia (hajuaistin häiriöt) (vain oraalinen lääkekuoto)

Arvoitavana oli yhteensä 20 tapausta: yksi johon liittyi oireiden uusiutuminen amiodaronin käytön uudelleenaloittamisen jälkeen ja 14 joissa kronologisen yhteyden katsottiin olevan mahdollinen. Kahdessa julkaisussa raportoitiin amiodaronin yhteydestä hajuaistin muutoksiin. Yhdessä retrospektiivisessä tutkimuksessa yhdysvalloissa (US) hajuaistin poikkeavuutta raportoitiin 1–3 %:lla oraalisella amiodaronilla hoidetuista potilaista.

Esitetyn näytön perustella "parosmia" on lisättävä kaikkien amiodaronia sisältävien tablettien valmisteyhteenvedojen kohtaan 4.8, yleisyys "tuntematon".

Sekavuus/delirium (kaikki lääkekuodot)

Arvioitavaksi saatiin yhdeksänkymmentäseitsemän (97) tapausta, joista neljässä raportoitiin oireiden uusiutuminen amiodaronin käytön uudelleenaloittamisen jälkeen, 29 tapauksessa oireiden ilmaantumisaika oli johdonmukainen suhteessa amiodaronin aloittamiseen ja oireet loppuivat amiodaronin lopettamisen jälkeen, ja 7 tapauksessa kronologinen yhteys oli johdonmukainen. Sekavuus/delirium mainitaan useassa oppikirjassa (Martindale, Meyler's ja Micromedex), mutta sen taustalla olevaa biologista tekijää ei kuitenkaan ole tunnistettu.

Esitetyn näytön perusteella "sekavuus/delirium" on lisättävä kaikkien amiodaronia sisältävien valmisteiden valmisteyhteenvedojen kohtaan 4.8, yleisyys "tuntematon".

Ummetus (vain tabletit)

Arvioitavana oli kuusikymmentäseitsemän (67) ummetustapausta, joista 40 ilmaantui oraalisen amiodaronin käytön yhteydessä; 10 tapauksessa ei ollut vaihtoehtoista selitystä ja oireet loppuivat amiodaronin käytön lopettamisen jälkeen. Kahdessa kliinisessä tutkimuksessa ummetusta raportoitiin epäsuhtaisesti amiodaroniryhmässä: EMIAT-tutkimuksessa (European Myocardial Infarction Amiodarone Trial) ummetusta havaittiin 0,50 %:lla plaseboa saaneista ja 1,08 %:lla amiodaronia saaneista potilaista, ja DIONYSOS-tutkimuksessa ummetusta havaittiin 0,8 %:lla dronedaronia saaneista ja 4,7 %:lla amiodaronia saaneista potilaista.

Esitetyn näytön perusteella "ummetus" on lisättävä oraalisten amiodaronia sisältävien valmisteiden valmisteyhteenvetojen kohtaan 4.8.

Suun kuivuminen (vain tabletit)

Arvioitavana oli kaksikymmentäyhdeksän (29) spontaania ilmoitusta, joista 9 tapauksessa oli mahdollinen yhteys lääkevalmisteseen. EMIAT-tutkimuksessa todettiin myös useampia tapauksia amiodaroniryhmässä verrattuna plaseboryhmään (0,81 % (n = 6) vs. 0,13 % (n = 1)).

Tämän näytön perusteella "suun kuivuminen" on lisättävä kaikkien oraalisten amiodaronia sisältävien valmisteiden valmisteyhteenvetojen kohtaan 4.8. Yleisyyssuokituksen on perustuttava kliinisistä tutkimuksista saatuihin tietoihin, joten sopiva yleisyys on "melko harvinainen".

Ekseema (kaikki lääke muodot)

Neljäkymmentäyksi (41) mahdollisesti lääkkeeseen liittyvää myyntiluvan jälkeistä ilmoitusta arvioitiin. DIONYSOS-tutkimuksessa dermatiitin ja ekseeman ilmaantuvuus oli kaikkiaan 1,6 % molemmissa ryhmissä.

Kliinisissä tutkimuksissa raportoituun ilmaantuvuuteen ja siihen, että ekseema on jo listattu samaan luokkaan kuuluvan valmisteen (dronedaronin) haittavaikutuksiin, sekä 41:een mahdollisesti lääkkeeseen liittyvään myyntiluvan jälkeisen ilmoitukseen perustuen "ekseema" on lisättävä kaikkien amiodaronia sisältävien valmisteiden valmisteyhteenvetojen kohtaan 4.8, yleisyys "yleinen".

Vähentynyt ruokahalu

Arvioitavana oli sataviisikymmentäneljä (154) tapausta, joissa vähentyneen ruokahalun ja oraalisen amiodaronin välillä oli mahdollinen kronologinen yhteys. 7 tapauksessa ei löydetty yhtään sekoittavaa tekijää; kolmessa oireet loppuivat amiodaronin käytön lopettamisen jälkeen. Kliinisissä tutkimuksissa havaittiin anoreksiaa amiodaronilla hoidetussa ryhmässä (EMIAT-tutkimus). Ruokahalun menetystä ja anoreksiaa havaittiin myös retrospektiivisessä tutkimuksessa.

Esitetyn tiedon perusteella "vähentynyt ruokahalu" on lisättävä amiodaronin valmisteyhteenvetoon, yleisyys "tuntematon".

Vaikeat ihoreaktiot, etenkin toksinen epidermaalinen nekrolyysi (TEN) ja Stevens–Johnsonin oireyhtymä (SJS) (kaikki lääke muodot)

Rakkulaista ihottumaa oli 13 kronologiseen yhteyteen viittaavaa tapausta. Tapauksissa oli kuitenkin useita samanaikaisia ja yhtälailla epäilyksenalaisia lääkkeitä, jotka voivat toimia vaihtoehtoisina selityksinä oireille (etenkin vankomysiini, sulfametoksatsoli/trimetopriimi, furosemiidi).

Erythema multiforme (EM) oli 6 kronologiseen yhteyteen viittaavaa tapausta, joissa ei ollut vaihtoehtoista selitystä ja joista kahdessa oireet loppuivat amiodaronin käytön lopettamisen jälkeen. Nämä ilmenivät kuitenkin haittavaikutusta hoidettaessa, joten oireiden häviämistä ei voida pitää täysin lääkehoidon lopettamisesta johtavana.

Stevens–Johnsonin oireyhtymätapauksia oli 12, joista yhdessä oireet loppuivat mahdollisesti amiodaronin käytön lopettamisen jälkeen (kaikki lääkkeet lopetettiin, joten syy-yhteyttä on vaikea varmistaa) ja suurimmassa osassa tapauksista oli mukana muita yhtälailla epäilyksenalaisia lääkkeitä.

Toksista epidermaalista nekrolyysiä oli 14 tapausta, joista yhdessä oireet loppuivat amiodaronin käytön lopettamisen jälkeen, yhdessä oireet uusiutuivat hoidon puuttuessa, yksi alkoi amiodaronin käytön lopettamisen jälkeen, ja ainakin 11 tapauksessa muut epäilyksenalaiset lääkkeet vaikeuttivat syy-yhteyden toteuttamista. Muita lääkkeitä käytettiin kuitenkin pitkäaikaisesti, mikä puoltaa amiodaronin toimimista aiheuttavana tekijänä.

Näyttö on melko vähäistä, mutta koska kuolleisuus on suuri, eikä amiodaronin toimimista aiheuttavana tekijänä voida poissulkea, näiden reaktioiden lisäämistä molempien lääkemuotojen valmisteyhteenvetoihin suositellaan, yleisyys ”tuntematon”.

Lääkkeeseen liittyvä yleisoireinen eosinofiilinen oireyhtymä (DRESS) (kaikki lääkemuodot)

Kaikissa 13 tapauksessa oli mukana muita epäilyksenalaisia lääkkeitä, joista joidenkin tiedetään liittyvän DRESS:iin (esim. allopurinoli, vankomysiini). Kronologian ja tapauskuvausten perusteella mahdollista syy-yhteyttä ei voida kuitenkaan kumota, ja siksi DRESS:in sisällyttämisestä molempien lääkemuotojen valmisteyhteenvetoihin on sovittu.

Haimatulehdus

Analysoitavana oli yhteensä 60 lääketieteellisesti vahvistettua tapausta, joista 49 liittyi oraaliseen amiodaroniin. Kronologiseen yhteyteen viittaavia tapauksia oli 25 ja kolmeen tapaukseen liittyi oireiden uusiutuminen amiodaronin käytön uudelleenaloittamisen jälkeen. Näiden lisäksi kirjallisuudessa on raportoitu 6 kohtuullisen hyvin dokumentoitua tapausta ja myös JAMA:ssa maaliskuussa 2015 julkaistu tuore tapausverrokkitutkimus osoitti amiodaronin mahdollisen yhteyden haimatulehdukseen (OR = 1,53 (1,24–1,88)).

Saatavissa olevat amiodaronia koskevat tiedot huomioon ottaen lääketurvatoiminnan riskinarviointikomitea piti aiheellisina amiodaronia sisältävien lääkevalmisteiden valmistetietojen muutoksia, jotka on lueteltu tämän arviointiraportin liitteessä.

CMDh hyväksyy lääketurvatoiminnan riskinarviointikomitean tekemät tieteelliset päätelmät.

Myyntilupien ehtojen muuttamista puoltavat perusteet

Amiodaronia koskevien tieteellisten päätelmien perusteella CMDh katsoo, että amiodaronia sisältävien lääkevalmisteiden hyöty-haittatasapaino on suotuisa edellyttäen, että valmistetietoja muutetaan ehdotetulla tavalla.

CMDh suosittelee niiden myyntilupien muuttamista, jotka kuuluvat tämän yksittäisen PSUR-arvioinnin piiriin. CMDh suosittelee, että myös muiden amiodaronia sisältävien lääkevalmisteiden, joilla on tällä hetkellä myyntilupa EU:ssa tai joihin kohdistuu tulevaisuudessa lupamenettelyjä EU:ssa, myyntilupia muutetaan vastaavasti.

LIITE II

KANSALLISEN MYYNTILUVAN SAANEIDEN LÄÄKEVALMISTEIDEN VALMISTETIETOIHIN TEHTÄVÄT MUUTOKSET

Valmisteyhteenvedon asianmukaisiin kohtiin sisällytettävät muutokset

- Kohta 4.8 (kaikki oraaliset amiodaronia sisältävät valmisteet)

Seuraavat haittavaikutukset on lisättävä lueteltujen elinjärjestelmäryhmien ja yleisyyksien yhteyteen:

Immuunijärjestelmä

Tuntematon: **Anafylaktinen reaktio, anafylaktinen sokki**

Ruoansulatuselimistö

Yleinen: **Ummetus**

Melko harvinainen: **Suun kuivuminen**

Tuntematon: **Haimatulehdus (akuutti)**

Aineenvaihdunta ja ravitsemus

Tuntematon: **Vähentynyt ruokahalu**

Hermosto

Tuntematon: **Parkinsonismi, parosmia**

Psyykkiset häiriöt

Tuntematon: **Delirium (mukaan lukien sekavuus)**

Iho ja ihonalainen kudος

Yleinen: **Ekseema**

Tuntematon: **Vaikeat ihoreaktiot, kuten toksinen epidermaalinen nekrolyysi (TEN), Stevens-Johnsonin oireyhtymä (SJS), rakkulainen ihottuma ja lääkkeeseen liittyvä yleisoireinen eosinofiilinen oireyhtymä (DRESS)**

- Kohta 4.8 (kaikki suonensisäisesti annettavat amiodaronia sisältävät valmisteet)

Seuraavat haittavaikutukset on lisättävä lueteltujen elinjärjestelmäryhmien ja yleisyyksien yhteyteen:

Ruoansulatuselimistö

Tuntematon: **Haimatulehdus (akuutti)**

Psyykkiset häiriöt

Tuntematon: **Delirium (mukaan lukien sekavuus)**

Iho ja ihonalainen kudος

Yleinen: **Ekseema**

Tuntematon: **Vaikeat ihoreaktiot, kuten toksinen epidermaalinen nekrolyysi (TEN), Stevens-Johnsonin oireyhtymä (SJS), rakkulainen ihottuma ja lääkkeeseen liittyvä yleisoireinen eosinofiilinen oireyhtymä (DRESS).**

Pakkausselosteen asianmukaisiin kohtiin sisällytettävät muutokset

Seuraavat haittavaikutukset on lisättävä kaikkien oraalisten amiodaronia sisältävien valmisteiden pakkausselosteisiin kohtaan 4:

Yleinen (voi ilmetä enintään 1 käyttäjällä 10:stä):

Ummetus

Kutiava, punoittava ihottuma (ekseema)

Melko harvinainen (voi ilmetä enintään 1 käyttäjällä 100:sta):

Suun kuivuminen

Tuntematon (saatavissa oleva tieto ei riitä yleisyyden arviointiin):

Vaikea allerginen reaktio (anafylaktinen reaktio, anafylaktinen sokki): äkillinen haimatulehdus (pankreatiitti (akuutti)); vähentynyt ruokahalu; epätavalliset lihasliikkeet, jäykkyys, vapina ja levottomuus (parkinsonismi); hajuaistin häiriöt (parosmia); sekavuus (delirium); hengenvaaralliset ihoreaktiot, joille ominaisia oireita ovat kutina, rakkulat, ihon kesiminen ja kipu (toksinen epidermaalinen nekrolyysi eli TEN, Stevens–Johnsonin oireyhtymä eli SJS, rakkulainen ihottuma, lääkkeeseen liittyvä yleisoireinen eosinofiilinen oireyhtymä eli DRESS).

Seuraavat haittavaikutukset on lisättävä kaikkien suonensisäisesti annettavien amiodaronia sisältävien valmisteiden pakkausselosteisiin kohtaan 4:

Yleinen (voi ilmetä enintään 1 käyttäjällä 10:stä):

Kutiava, punoittava ihottuma (ekseema)

Tuntematon (saatavissa oleva tieto ei riitä yleisyyden arviointiin):

Äkillinen haimatulehdus (pankreatiitti (akuutti)); sekavuus (delirium); hengenvaaralliset ihoreaktiot, joille ominaisia oireita ovat kutina, rakkulat, ihon kesiminen ja kipu (toksinen epidermaalinen nekrolyysi eli TEN, Stevens–Johnsonin oireyhtymä eli SJS, rakkulainen ihottuma, lääkkeeseen liittyvä yleisoireinen eosinofiilinen oireyhtymä eli DRESS).

LIITE III

TÄMÄN KANNANOTON TOIMEENPANON AIKATAULU

Toimeenpanon aikataulu

CMDh:n hyväksyminen:	CMDh:n kokous heinäkuussa
Liitteiden käännösten toimittaminen kansallisille toimivaltaisille viranomaisille:	5. syyskuuta 2015
Toimeenpano jäsenvaltioissa:	4. marraskuuta 2015

Annexe I

Conclusions scientifiques et motifs de la modification des termes des autorisations de mise sur le marché

Conclusions scientifiques

Eu égard au rapport d'évaluation du PRAC (Pharmacovigilance Risk Assessment Committee [Comité pour l'évaluation des risques en matière de pharmacovigilance]) sur les PSUR (Periodic Safety Update Report [rapports périodiques actualisés de pharmacovigilance]) concernant l'amiodarone, les conclusions scientifiques sont les suivantes :

Anaphylaxie/réaction anaphylactoïde (formulation orale uniquement)

270 cas spontanés d'anaphylaxie ont été examinés : 21 cas pour lesquels il n'y a pas d'étiologie alternative et 4 cas pour lesquels le délai d'apparition est compatible et qui régressent à l'arrêt du traitement (déchallenge positif), dont 1 avec dosage allergologique positif des IgE spécifiques dirigées contre l'amiodarone. Il est connu que l'anaphylaxie, y compris le choc anaphylactique, a été signalée avec l'utilisation de l'amiodarone (source : Micromedex). Le choc anaphylactique est déjà mentionné comme effet indésirable très rare dans le RCP des produits contenant de l'amiodarone, administrés par voie IV.

Sur la base des données présentées, le choc anaphylactique doit être ajouté à la rubrique 4.8 du RCP de tous les comprimés contenant de l'amiodarone, la fréquence étant « fréquence indéterminée ».

Symptômes parkinsoniens (formulation orale uniquement)

Au total, 44 cas signalant des symptômes parkinsoniens ou associés ont été examinés ; 27 d'entre eux sont survenus avec la formulation orale. Dans 7 cas, la chronologie est possible et aucune autre explication n'a été trouvée, et dans 26 cas, la chronologie est possible mais des pathologies associées peuvent apporter une explication alternative.

Dans la littérature scientifique, deux articles pertinents concernent cette association, et les ouvrages de référence (Martindale, Meyler's et Micromedex) mentionnent que le tremblement parkinsonien, l'ataxie et l'akinésie et la bradykinésie ont été signalés avec un traitement par amiodarone.

Sur la base des données rapportées, où le lien de causalité de l'amiodarone peut être possible, et des données de la littérature scientifique internationale ainsi que des ouvrages de référence de pharmacovigilance, le « parkinsonisme » doit être ajouté à la rubrique 4.8 du RCP de tous les comprimés contenant de l'amiodarone, la fréquence étant « fréquence indéterminée ».

Parosmie (altération de l'odorat) (formulation orale uniquement)

Au total, 20 cas ont été revus : un cas avec aggravation suite à la réexposition au traitement (rechallenge positif) et 14 cas pour lesquels la chronologie a été considérée comme possible. Deux publications ont rapporté une association de l'amiodarone et une altération de l'odorat. Dans une étude rétrospective menée aux États-Unis, une altération de l'odorat a été signalée chez 1 à 3 % des patients traités avec de l'amiodarone par voie orale.

Sur la base des données rapportées, la « parosmie » doit être ajoutée à la rubrique 4.8 du RCP de tous les comprimés d'amiodarone, la fréquence étant « fréquence indéterminée ».

Confusion/délire (toutes les formulations)

Quatre-vingt-dix-sept (97) cas ont été reçus dont quatre signalaient un rechallenge positif, 29 cas avec un délai d'apparition et un déchallenge compatibles, et 7 cas avec une chronologie compatible. La confusion/le délire sont mentionnés dans les ouvrages de référence (Martindale, Meyler's et Micromedex), mais aucune plausibilité biologique n'a été identifiée.

Sur la base des données rapportées, la confusion/le délire doivent être ajoutés à la rubrique 4.8 du RCP de tous les produits contenant de l'amiodarone, la fréquence étant « fréquence indéterminée ».

Constipation (comprimé uniquement)

Soixante-sept (67) cas de constipation ont été examinés, dont 40 cas sont survenus avec de l'amiodarone par voie orale ; 10 cas sans autre étiologie alternative et avec un déchallenge positif. Dans 2 essais cliniques, la « constipation » a été signalée de manière plus fréquente dans le groupe amiodarone : dans l'essai EMIAT (European Myocardial Infarction Amiodarone Trial [essai mené en Europe portant sur l'amiodarone en cas d'infarctus du myocarde]), la constipation a été observée chez 0,50 % des patients recevant un placebo contre 1,08 % des patients recevant de l'amiodarone, et dans l'essai DIONYSOS, la constipation a été observée chez 0,8 % des patients recevant de la dronédarone contre 4,7 % des patients recevant de l'amiodarone.

Sur la base des données rapportées, la « constipation » doit être ajoutée à la rubrique 4.8 du RCP de tous les produits contenant de l'amiodarone par voie orale.

Bouche sèche (comprimé uniquement)

Vingt-neuf (29) rapports spontanés ont été revus, parmi lesquels 9 cas ont montré une relation possible avec le médicament. L'essai clinique EMIAT a également montré un nombre plus élevé d'événements dans le groupe amiodarone que dans le groupe placebo (0,81 % (n = 6) contre 0,13 % (n = 1)).

Sur la base des données rapportées, la « bouche sèche » doit être ajoutée à la rubrique 4.8 de tous les produits contenant de l'amiodarone par voie orale. La fréquence doit se baser sur les données provenant des essais cliniques, ce qui signifie que la catégorie « peu fréquent » est appropriée.

Eczéma (toutes les formulations)

Quarante et un (41) cas possiblement en relation, signalés après la mise sur le marché, ont été examinés. Dans l'essai DIONYSOS, la dermatite et l'eczéma ont été rapportés avec une incidence globale de 1,6 % dans les deux groupes.

Sur la base de l'incidence rapportées dans les essais cliniques, du fait que l'eczéma est déjà mentionné pour produit de la même classe (la dronédarone) et du fait que 41 cas possiblement liés ont été rapportés après la mise sur le marché, l'« eczéma » doit être ajouté à la rubrique 4.8 de tous les produits contenant de l'amiodarone, la fréquence étant « fréquent ».

Perte d'appétit

Cent cinquante-quatre (154) cas d'appétit diminué sous amiodarone par voie orale avec une chronologie possible ont été examinés. Dans 7 cas, aucune autre étiologie n'a été trouvée ; 3 avec déchallenge positif. L'anorexie a été observée dans des essais cliniques dans le groupe traité avec de l'amiodarone (étude EMIAT). La perte de l'appétit et l'anorexie ont également été observées dans une étude rétrospective.

Sur la base des données présentées, « perte d'appétit » doit être ajouté au RCP de l'amiodarone, la fréquence étant « fréquence indéterminée ».

Réactions cutanées sévères, notamment syndrome de Lyell ou nécrolyse épidermique toxique et le syndrome de Stevens-Johnson (toutes les formulations)

Pour la dermatite bulleuse, il y a 13 cas avec une chronologie évocatrice, cependant il s'agit de cas avec de multiples médicaments concomitants et ou d'autres médicaments suspects qui peuvent apporter une explication alternative (en particulier la vancomycine, le sulfaméthoxazole/triméthoprim, le furosémide).

Pour l'EM (érythème multiforme), il y a eu 6 cas avec une chronologie suggestive, l'absence d'autre explication et 2 déchallenges positifs ; cependant ils sont survenus lors du traitement des réactions indésirables et du déchallenge et ne peuvent être attribué avec certitude au médicament.

Pour le syndrome de Stevens-Johnson, il y a eu 12 cas dont un avec déchallenge potentiellement positif (causalité difficile à confirmer étant donné que tous les médicaments avaient été arrêtés) et la majorité des cas rapportaient la présence de médicaments également suspects.

Pour le syndrome de Lyell, il y a eu 14 cas dont un avec déchallenge positif, une récurrence en absence de traitement, un cas a débuté après l'arrêt de l'amiodarone et, dans au moins 11 cas, des médicaments également suspects ont pu interférer avec le lien de causalité. Néanmoins, il apparaît que les autres médicaments étaient utilisés de façon chronique, ce qui est en faveur du rôle causal de l'amiodarone.

Les données sont relativement limitées ; toutefois, considérant le taux de létalité élevé et le fait qu'un lien de causalité de l'amiodarone ne peut être exclu, l'ajout de ces réactions dans le RCP des deux formulations est recommandé, la fréquence étant « fréquence indéterminée ».

Syndrome de DRESS (syndrome d'hypersensibilité médicamenteuse) (toutes les formulations)

Les 13 cas reçus présentaient tous des médicaments également suspects, certains d'entre eux étant connus pour être liés au syndrome de DRESS (par ex. l'allopurinol, la vancomycine). Cependant, sur la base de la chronologie et de la description des cas, il n'est pas possible d'éliminer une éventuelle causalité et, par conséquent, l'ajout du syndrome de DRESS dans le RCP pour les deux formulations est approuvé.

Pancréatite

Au total, 60 cas médicalement confirmés ont été analysés, 49 étant signalés avec l'amiodarone par voie orale. 25 ont une chronologie suggestive et 3 ont un rechallenge positif. En outre, 6 cas raisonnablement bien documentés ont été rapportés dans la littérature, et une récente étude cas-témoins publiée dans la revue JAMA en mars 2015 a aussi indiqué une possible association entre l'amiodarone et la survenue de a pancréatite (OR [odds ratio] = 1,53 [1,24-1,88]).

Par conséquent, au vu des données disponibles concernant l'amiodarone, le PRAC a considéré que les modifications des informations relatives aux médicaments contenant de l'amiodarone mentionnées dans l'annexe au présent rapport d'évaluation étaient nécessaires.

Le CMDh (Coordination Group for Mutual Recognition and Decentralised Procedures - Human [Groupe de coordination des procédures de reconnaissance mutuelle et décentralisées]) a approuvé les conclusions scientifiques émises par le PRAC.

Motifs recommandant 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 des médicaments contenant la substance active amiodarone est favorable sous réserve des modifications proposées des informations « produit ».

Le CMDh partage la position selon laquelle les autorisations de mise sur le marché des produits dans le cadre de cette unique évaluation des PSUR doivent être modifiées. Dans la mesure où d'autres médicaments contenant de l'amiodarone sont actuellement autorisés dans l'UE ou soumis à de futures procédures d'autorisation dans l'UE, le CMDh recommande que ces autorisations de mise sur le marché soient modifiées en conséquence.

Annexe II

**Amendements apportés aux informations « produit » des médicaments
autorisés au niveau national**

Amendements à inclure dans les rubriques correspondantes du Résumé des caractéristiques du produit

- Rubrique 4.8 (tous les produits contenant de l'amiodarone administrés par voie orale)

Les réactions indésirables suivantes doivent être ajoutées sous les CSO (classes de systèmes d'organes) mentionnées et avec ce qui est mentionné :

Affections du système immunitaire :

Fréquence indéterminée : **réaction anaphylactique, choc anaphylactique**

Affections gastro-intestinales :

Fréquent : **constipation**

Peu fréquent : **bouche sèche**

Fréquence indéterminée : **pancréatite (aiguë)**

Troubles du métabolisme et de la nutrition :

Fréquence indéterminée : **perte d'appétit**

Affections du système nerveux :

Fréquence indéterminée : **parkinsonisme, parosmie**

Affections psychiatriques :

Fréquence indéterminée : **délire (y compris confusion)**

Affections de la peau et du tissu sous-cutané :

Fréquent : **eczéma**

Fréquence indéterminée : **réactions cutanées sévères telles que syndrome de Lyell (nécrolyse épidermique toxique) / syndrome de Stevens-Johnson, dermatite bulleuse, syndrome de DRESS (syndrome d'hypersensibilité médicamenteuse).**

- Rubrique 4.8 (tous les produits contenant de l'amiodarone administrés par voie IV)

Les réactions indésirables suivantes doivent être ajoutées sous les SOC concernées et avec les informations suivantes :

Affections gastro-intestinales :

Fréquence indéterminée : **pancréatite (aiguë)**

Affections psychiatriques :

Fréquence indéterminée : **délire (y compris confusion)**

Affections de la peau et du tissu sous-cutané :

Fréquent : **eczéma**

Fréquence indéterminée : **réactions cutanées sévères telles que syndrome de Lyell (nécrolyse épidermique toxique)/ syndrome de Stevens-Johnson, dermatite bulleuse et syndrome de DRESS (syndrome d'hypersensibilité médicamenteuse).**

Informations à rajouter dans les rubriques correspondantes de la notice

Les réactions indésirables suivantes doivent être ajoutées à la rubrique 4 de la notice de tous les produits contenant de l'amiodarone administrés par voie orale :

Fréquent (peut affecter jusqu'à 1 personne sur 10) :

Constipation.

Eruption rouge avec démangeaisons (eczéma).

Peu fréquent (peut affecter jusqu'à 1 personne sur 100) :

Bouche sèche.

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

Réaction allergique sévère (réaction anaphylactique, choc anaphylactique) ; inflammation soudaine du pancréas (pancréatite [aiguë]) ; perte de l'appétit; mouvements musculaires inhabituels et incontrôlables, raideur, tremblement (parkinsonisme) ; modification de l'odorat (parosmie) ; confusion (délire) ; réactions cutanées engageant le pronostic vital caractérisées par un rash, des cloques, une desquamation de la peau et des douleurs (syndrome de Lyell, syndrome de Stevens-Johnson, dermatite bulleuse, syndrome de DRESS [syndrome d'hypersensibilité médicamenteuse]).

Les réactions indésirables suivantes doivent être ajoutées à la rubrique 4 de la notice de tous les produits contenant de l'amiodarone administrés par voie IV :

Fréquent (peut affecter jusqu'à 1 personne sur 10) :

Eruption rouge avec démangeaisons (eczéma)

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

Inflammation soudaine du pancréas (pancréatite [aiguë]) ; confusion (délire) ; réactions cutanées engageant le pronostic vital caractérisées par un rash, des cloques, une desquamation de la peau et des douleurs (syndrome de Lyell, syndrome de Stevens-Johnson, dermatite bulleuse, syndrome de DRESS [syndrome d'hypersensibilité médicamenteuse]).

Annexe III

Calendrier pour la mise en œuvre de cette position

Calendrier pour la mise en œuvre de l'accord

Adoption de l'accord du CMDh :	Réunion de Juillet du CMDh
Transmission aux autorités nationales compétentes des traductions des annexes de l'accord :	5 septembre 2015
Mise en œuvre de l'accord par les États membres (soumission du type de modification par le titulaire de l'autorisation de mise sur le marché) :	4 novembre 2015

Dodatak I

Znanstveni zaključci i razlozi za izmjenu uvjeta odobrenja za stavljanje lijeka u promet

Znanstveni zaključci

Uzimajući u obzir PRAC-ovo Izvješće o ocjeni periodičkih izvješća o neškodljivosti (PSUR) za amiodaron, znanstveni zaključci su sljedeći:

Anafilaksija/anafilaktoidna reakcija (samo peroralna formulacija)

Pregledano je 270 spontano prijavljenih slučajeva anafilaksije: utvrđen je 21 slučaj za koji ne postoje alternativna objašnjenja te 4 slučaja s kompatibilnim vremenom do nastupa u kojima su se simptomi povukli nakon prestanka primjene lijeka (pozitivan *de-challenge*), od kojih je jedan imao pozitivan nalaz alergološkog testa na specifična IgE protutijela za amiodaron. Poznato je da je kod primjene amiodarona prijavljivana anafilaksija, uključujući anafilaktički šok (izvor: Micromedex). Anafilaktički šok već je naveden kao vrlo rijetka nuspojava u sažetku opisa svojstava lijeka za intravenske (i.v.) lijekove koji sadrže amiodaron.

S obzirom na predstavljene podatke, potrebno je uvrstiti anafilaktički šok u dio 4.8 sažetka opisa svojstava lijeka za sve tablete koje sadrže amiodaron, s učestalošću 'nepoznato'.

Simptomi parkinsonizma (samo peroralna formulacija)

Pregledana su ukupno 44 slučaja u kojima su prijavljeni parkinsonizam ili pridruženi simptomi; njih 27 javilo se kod liječenja formulacijom za peroralnu primjenu. U 7 je slučajeva utvrđena moguća kronološka povezanost i nije pronađeno nijedno drugo objašnjenje, dok je u 26 slučajeva kronološka povezanost bila moguća, ali su pridružena stanja nudila druga moguća objašnjenja.

U znanstvenoj literaturi postoje dva relevantna članka koja analiziraju tu povezanost, a u nekoliko se udžbenika (Martindale, Meyler i Micromedex) navodi da su kod liječenja amiodaronom prijavljivani parkinsonski tremor, ataksija i akinezija te bradikinezija.

S obzirom na predstavljene dokaze koji ukazuju na uzročnu ulogu amiodarona te izvješća u svjetskoj znanstvenoj literaturi i glavnim udžbenicima o farmakovigilanciji, potrebno je uvrstiti 'parkinsonizam' u dio 4.8 sažetka opisa svojstava lijeka za sve tablete koje sadrže amiodaron, s učestalošću 'nepoznato'.

Parosmija (poremećaj osjeta njuha) (samo peroralna formulacija)

Pregledano je ukupno 20 slučajeva: u jednom su se slučaju simptomi ponovno pojavili nakon ponovne primjene lijeka (pozitivan *re-challenge*), dok se u 14 slučajeva kronološka povezanost smatrala mogućom. U dvije je publikacije prijavljena povezanost između amiodarona i promjena osjeta njuha. U jednom retrospektivnom ispitivanju provedenom u SAD-u, poremećaj osjeta njuha prijavljen je u 1 - 3% bolesnika liječenih amiodaronom za peroralnu primjenu.

S obzirom na predstavljene dokaze, potrebno je uvrstiti 'parosmiju' u dio 4.8 sažetka opisa svojstava lijeka za sve tablete koje sadrže amiodaron, s učestalošću 'nepoznato'.

Konfuzija/delirij (sve formulacije)

Zaprimljeno je 97 slučajeva, od kojih je u četiri slučaja prijavljen ponovni nastup nuspojave nakon ponovne primjene lijeka, u 29 slučajeva kompatibilno vrijeme do nastupa i povlačenje nuspojave nakon prestanka primjene lijeka, a u 7 slučajeva podudarna kronologija. Konfuzija/delirij spominju se u nekoliko udžbenika (Martindale, Meyler i Micromedex), ali nije pronađeno prihvatljivo biološko objašnjenje.

S obzirom na predstavljene dokaze, potrebno je uvrstiti konfuziju/delirij u dio 4.8 sažetka opisa svojstava lijeka za sve lijekove koji sadrže amiodaron, s učestalošću 'nepoznato'.

Konstipacija (samo tableta)

Pregledano je 67 slučajeva konstipacije, od čega se njih 40 javilo kod peroralnog liječenja amiodaronom; u 10 slučajeva nije postojalo alternativno objašnjenje, a nuspojava se povukla nakon prestanka primjene lijeka. U dvama se kliničkim ispitivanjima 'konstipacija' nesrazmjerno često prijavljivala u skupini liječenoj amiodaronom: u ispitivanju EMIAT (*European Myocardial Infarction Amiodarone Trial*) konstipacija je primijećena u 0,50% bolesnika koji su primali placebo i 1,08% bolesnika liječenih amiodaronom, dok je u ispitivanju DIONYSIS konstipacija primijećena u 0,8% bolesnika liječenih dronedaronom i 4,7% onih liječenih amiodaronom.

S obzirom na predstavljene dokaze, potrebno je uvrstiti 'konstipaciju' u dio 4.8 sažetka opisa svojstava lijeka za sve peroralne lijekove koje sadrže amiodaron.

Suha usta (samo tableta)

Pregledano je 29 spontano prijavljenih slučajeva, od kojih je u njih 9 utvrđena moguća povezanost s lijekom. Kliničko ispitivanje EMIAT i ovdje je pokazalo veći broj događaja u skupini liječenoj amiodaronom u odnosu na onu koja je primala placebo (0,81% (n=6) naspram 0,13% (n=1)).

S obzirom na te dokaze, potrebno je uvrstiti 'suha usta' u dio 4.8 sažetka opisa svojstava lijeka za sve peroralne lijekove koji sadrže amiodaron. Učestalost treba temeljiti na podacima iz kliničkih ispitivanja, što znači da je prikladna učestalost 'manje često'.

Ekcem (sve formulacije)

Pregledan je 41 slučaj moguće povezan s lijekom prijavljen nakon njegova stavljanja u promet. U ispitivanju DIONYSOS, dermatitis i ekcem su u obje skupine prijavljeni s ukupnom incidencijom od 1,6%.

S obzirom na incidenciju prijavljenu u kliničkim ispitivanjima i činjenicu da je ekcem već naveden kao nuspojava za lijek koji pripada istoj skupini (dronedaron) te postojanje 41 prijave slučajeva moguće povezanih s lijekom nakon njegova stavljanja u promet, potrebno je uvrstiti 'ekcem' u dio 4.8 sažetka opisa svojstava lijeka za sve lijekove koje sadrže amiodaron, s učestalošću 'često'.

Smanjen tek

Pregledana su 154 slučaja smanjenog teka kod liječenja amiodaronom za peroralnu primjenu kod kojih je utvrđena moguća kronološka povezanost. U 7 slučajeva nisu pronađeni zbunjujući (engl. *confounding*) faktori; u 3 je slučaja došlo do povlačenja simptoma nakon prestanka primjene lijeka. U kliničkim je ispitivanjima u skupini liječenoj amiodaronom primijećena anoreksija (ispitivanje EMIAT). Gubitak teka i anoreksija primijećeni su i u jednom retrospektivnom ispitivanju.

S obzirom na predstavljene podatke, potrebno je uvrstiti 'smanjen tek' u dio 4.8 sažetka opisa svojstava lijeka za amiodaron, s učestalošću 'nepoznato'.

Teške kožne reakcije, osobito toksična epidermalna nekroliza (TEN) i Stevens-Johnsonov sindrom (SJS) (sve formulacije)

Prijavljeno je 13 slučajeva buloznog dermatitisa koji su ukazivali na kronološku povezanost, ali oni uključuju i veći broj istodobno primijenjenih suspektih lijekova koji bi mogli ponuditi alternativna objašnjenja (osobito vankomicin, sulfametoksazol/trimetoprim, furosemid).

Prijavljeno je 6 slučajeva multiformnog eritema koji su ukazivali na kronološku povezanost i nisu imali alternativna objašnjenja; u 2 se slučaja nuspojava povukla nakon prestanka primjene lijeka, ali je do toga došlo tijekom liječenja nuspojave na lijek, pa se povlačenje ne može u potpunosti pripisati prestanku primjene lijeka.

Prijavljeno je 12 slučajeva SJS-a, od kojih je u jednome zabilježeno moguće povlačenje nuspojave nakon prestanka primjene lijeka (budući da je prekinuta primjena svih lijekova, teško je potvrditi uzročnu povezanost). U većini je slučajeva određivanje uzročnika ometala istodobna primjena drugih suspektih lijekova.

Prijavljeno je 14 slučajeva TEN-a; u jednom je došlo do povlačenja nuspojave nakon prestanka primjene lijeka, u jednom je nuspojava ponovno nastupila dok se liječenje nije primjenjivalo, jedan je započeo nakon prestanka primjene amiodarona, a u najmanje 11 slučajeva istodobno su se primjenjivali drugi suspekti lijekovi koji su otežavali utvrđivanje uzročnika. Međutim, čini se da su se ti drugi lijekovi primjenjivali kronično, što podupire tezu da je amiodaron uzročnik nuspojave.

Iako su dokazi prilično ograničeni, zbog visoke stope smrtnosti i činjenice da se ne može isključiti uzročna uloga amiodarona, preporučuje se navedene reakcije uvrstiti u sažetak opisa svojstava lijeka za obje formulacije, s učestalošću 'nepoznato'.

Reakcija na lijek uz eozinofiliju i sistemske simptome (engl. *Drug reaction with Eosinophilia and Systemic Symptoms*, DRESS) (sve formulacije)

U svih 13 zaprimljenih slučajeva istodobno su se primjenjivali i drugi suspekti lijekovi, a za neke od njih se zna da su povezani sa sindromom DRESS (npr. alopurinol, vankomicin). Ipak, s obzirom na kronološku povezanost i opis slučajeva, ne može se isključiti moguća uzročna povezanost i stoga je dogovoreno da se sindrom DRESS uvrsti u sažetak opisa svojstava lijeka za obje formulacije.

Pankreatitis

Analizirano je ukupno 60 medicinski potvrđenih slučajeva, od kojih je njih 49 prijavljeno kod liječenja amiodaronom za peroralnu primjenu. 25 slučajeva ukazivalo je na kronološku povezanost, dok se u 3 slučaja pankreatitis povratio nakon ponovne primjene lijeka. Osim toga, u literaturi je prijavljeno 6 razumno dobro dokumentiranih slučajeva, a nedavno ispitivanje parova (engl. *case control study*) objavljeno u časopisu *JAMA* u ožujku 2015. također je ukazalo na moguću povezanost između amiodarona i pankreatitisa (omjer šansi [engl. *odds ratio*, OR] =1,53 [1,24 – 1,88]).

Stoga je, s obzirom na dostupne podatke o amiodaronu, PRAC smatrao da su neophodne izmjene informacija o lijekovima koji sadrže amiodaron i koji su navedeni u dodatku ovom izvješću o ocjeni PSUR-a.

CMDh je suglasan sa znanstvenim zaključcima koje je donio PRAC.

Razlozi za preporuku izmjena uvjeta odobrenja za stavljanje lijeka u promet

Na temelju znanstvenih zaključaka za amiodaron, CMDh smatra da je omjer koristi i rizika lijekova koji sadrže djelatnu tvar amiodaron povoljan, uz predložene izmjene informacija o lijeku.

CMDh je usvojio mišljenje da je potrebna izmjena odobrenja za stavljanje lijeka u promet za lijekove u sklopu ove jedinstvene ocjene PSUR-a. CMDh je preporučio odgovarajuću izmjenu odobrenja za stavljanje lijeka u promet za dodatne lijekove trenutno odobrene u EU-u ili koji će biti predmetom budućeg postupka odobravanja u EU-u, koji sadrže amiodaron.

Dodatak II

Izmjene informacija o lijeku za nacionalno odobrene lijekove

Izmjene koje treba unijeti u odgovarajuće dijelove sažetka opisa svojstava lijeka

- Dio 4.8 (svi peroralni lijekovi koji sadrže amiodaron)

Sljedeće nuspojave potrebno je uvrstiti u navedene kategorije organskih sustava s navedenim podacima:

Poremećaji imunološkog sustava:

Nepoznato: **anafilaktička reakcija, anafilaktički šok**

Poremećaji probavnog sustava:

Često: **konstipacija**

Manje često: **suha usta**

Nepoznato: **pankreatitis (akutni)**

Poremećaji metabolizma i prehrane:

Nepoznato: **smanjen tek**

Poremećaji živčanog sustava:

Nepoznato: **parkinsonizam, parosmija**

Psihijatrijski poremećaji:

Nepoznato: **delirij (uključujući konfuziju)**

Poremećaji kože i potkožnog tkiva:

Često: **ekcem**

Nepoznato: **teške kožne reakcije poput toksične epidermalne nekrolize (TEN),**

Stevens- Johnsonova sindroma (SJS), buloznog dermatitisa, reakcije na lijek uz eozinofiliju i sistemske simptome (DRESS).

- dio 4.8 (svi intravenski lijekovi koji sadrže amiodaron)

Sljedeće nuspojave treba uključiti u navedene kategorije organskih sustava s navedenim podacima:

Poremećaji probavnog sustava:

Nepoznato: **pankreatitis (akutni)**

Psihijatrijski poremećaji:

Nepoznato: **delirij (uključujući konfuziju)**

Poremećaji kože i potkožnog tkiva:

Često: **ekcem**

Nepoznato: **teška kožna reakcija poput toksične epidermalne nekrolize**

(TEN) / Stevens- Johnsonova sindroma (SJS), buloznog dermatitisa, reakcije na lijek uz eozinofiliju i sistemske simptome (DRESS).

Izmjene koje treba unijeti u odgovarajuće dijelove upute o lijeku

Sljedeće nuspojave potrebno je uvrstiti u dio 4. upute o lijeku za sve peroralne lijekove koji sadrže amiodaron:

Često (može se javiti u do 1 na 10 osoba):

Zatvor.

Osip praćen crvenilom i svrbežom (ekcem).

Manje često (može se javiti u do 1 na 100 osoba):

Suha usta.

Nepoznato (učestalost se ne može procijeniti na temelju dostupnih podataka):

Teška alergijska reakcija (anafilaktička reakcija, anafilaktički šok); iznenadna upala gušterače (pankreatitis [akutni]); smanjen tek; neuobičajeni pokreti mišića, ukočenost, drhtanje i nemir (parkinsonizam); poremećaj osjeta njuha (parosmija); smetenost (delirij); po život opasne kožne reakcije koje karakterizira osip, mjehurići na koži, ljuštenje kože i bol (toksična epidermalna nekroliza [TEN], Stevens-Johnsonov sindrom [SJS], bulozni dermatitis, reakcija na lijek uz eozinofiliju i sistemske simptome [DRESS]).

Sljedeće nuspojave lijeka potrebno je uvrstiti u dio 4. upute o lijeku za sve intravenske lijekove koji sadrže amiodaron:

Često (može se javiti u do 1 na 10 osoba):

Osip praćen crvenilom i svrbežom (ekcem).

Nepoznato (učestalost se ne može procijeniti na temelju dostupnih podataka):

Iznenadna upala gušterače (pankreatitis [akutni]); smetenost (delirij); po život opasne kožne reakcije koje karakterizira osip, mjehurići na koži, ljuštenje kože i bol (toksična epidermalna nekroliza [TEN], Stevens-Johnsonov sindrom [SJS], bulozni dermatitis, reakcija na lijek uz eozinofiliju i sistemske simptome [DRESS]).

Dodatak III

Raspored provedbe mišljenja

Raspored provedbe sporazuma

Usvajanje sporazuma CMDh-a:	sastanak CMDh-a u srpnju
Dostavljanje prijevoda dodataka sporazumu nadležnim nacionalnim tijelima:	5. rujna 2015.
Provedba sporazuma u državama članicama (nositelj odobrenja za stavljanje lijek u promet predaje izmjeni):	4. studenoga 2015.

I. melléklet

Tudományos következtetések és a forgalomba hozatali engedélyek feltételei módosításának indoklása

Tudományos következtetések

Figyelembe véve a farmakovigilanciái kockázatértékelő bizottságának (PRAC) az amiodaronra vonatkozó időszakos gyógyszerbiztonsági jelentéseket (PSUR) értékelő jelentéseit a következő tudományos következtetések vonhatók le:

Anafilaxia/anafilaktoid reakció (csak a szájon át alkalmazott gyógyszerforma esetén)

270 spontán jelentésből származó anafilaxiás esetet tekintettek át: 21 esetben nem volt egyéb magyarázat, négy esetben a tünetek kialakulási ideje megfelelő volt és pozitív volt a gyógyszermegvonási (de-challenge) próba, amelyek közül egynél az allergológiai vizsgálat pozitív eredményt adott az amiodaronra specifikus IgE jelenlétére. Ismert, hogy amiodaron-alkalmazás mellett már jelentettek anafilaxiát, ideértve az anafilaxiás sokkot is (forrás: Micromedex). Az anafilaxiás sokk nagyon ritka nemkívánatos eseményként már szerepel az amiodaront tartalmazó intravénás (iv.) készítmények alkalmazási előírásaiban.

Az ismertetett adatok alapján az amiodaront tartalmazó tabletták alkalmazási előírásának 4.8. pontjában fel kell tüntetni az anafilaxiás sokkot, „nem ismert” gyakorisági besorolással.

Parkinsonismus tünetei (csak szájon át alkalmazott gyógyszerforma esetén)

Összesen 44, parkinsonismussal vagy parkinsonismushoz társuló tünetekkel járó esetet tekintettek át. Ezek közül 27 jelentkezett a szájon át alkalmazott gyógyszerforma mellett. Időrendiségi szempontból hét eset lehetségesnek minősült, és nem találtak rájuk egyéb magyarázatot, ugyanakkor 26 eset szintén lehetséges volt az időrendiség miatt, de a társbetegségek szolgálhattak egyéb alternatív magyarázattal.

A szakirodalomban két releváns cikket találtak ezen vonatkozásban, továbbá számos kézikönyv (Martindale, Meyler's és Micromedex) említi, hogy amiodaron terápia mellett parkinsonos tremorról, ataxiáról, illetve akinesisről és bradykinesisről érkezett jelentés.

Azon ismertetett bizonyítékok alapján, melyek szerint az amiodaron okozati hatása felmerül, továbbá a nemzetközi tudományos szakirodalomban, illetve a legfontosabb farmakovigilanciái kézikönyvekben szereplő jelentések alapján az amiodaron tabletták alkalmazási előírásának 4.8. pontjában fel kell tüntetni a parkinsonismust, „nem ismert” gyakorisági besorolással.

Parosmia (rendellenes szaglás) (csak a szájon át alkalmazott gyógyszerforma esetén)

Összesen 20 esetet tekintettek át: egy esetben pozitív volt a re-challenge (gyógyszer újrAADásával megerősített mellékhatás), míg 14 eset az időrendiség miatt bizonyult lehetségesnek. Két közlemény számolt be az amiodaron és a megváltozott szaglás közötti kapcsolatáról. Az USA-ban végzett egyik retrospektív vizsgálatban az amiodaronnal kezelt betegek 1–3%-ánál rendellenes szaglásról számoltak be.

Az ismertetett adatok alapján az amiodaront tartalmazó tabletták alkalmazási előírásának 4.8. pontjában fel kell tüntetni a parosmiát, „nem ismert” gyakorisági besorolással.

Zavartság/delírium (minden gyógyszerforma esetén)

Összesen 97 eset érkezett, amelyből 4 esetben pozitív volt a re-challenge (gyógyszer újrAADásával megerősített mellékhatás), 29 esetben volt megfelelő a kialakulásig eltelt idő és pozitív a de-challenge (gyógyszermegvonási próba), 7 eset pedig időrendiségi szempontból volt megfelelő. Számos kézikönyv (Martindale, Meyler's és Micromedex) említi a zavartságot/delíriumot, de ennek biológiai megalapozottságát eddig nem sikerült bizonyítani.

Az ismertetett adatok alapján az amiodaront tartalmazó tabletták alkalmazási előírásának 4.8. pontjában fel kell tüntetni a zavartságot/delíriumot, „nem ismert” gyakorisági besorolással.

Székrekedés (csak a tabletta esetén)

Összesen 67 székrekedéses esetet tekintettek át, amelyekből 40 jelentkezett szájon át alkalmazott amiodaron mellett. Tíz esetben nem volt egyéb magyarázat, a de-challenge (gyógyszerszegvonási próba) pedig pozitív volt. Az amiodaron csoportban két klinikai vizsgálatban aránytalan megoszlásban számoltak be „székrekedés”-ről. Az *Európai myocardialis infarctusban alkalmazott amiodaron* című vizsgálatban (European Myocardial Infarction Amiodarone Trial, EMIAT) székrekedést 0,50%-ban észleltek a placebo csoportban, míg 1,08%-ban az amiodaron csoportban. A DIONYSIS vizsgálatban 0,8% volt a székrekedés a dronedaron csoportban, míg 4,7% volt az amiodaron csoportban.

Az ismertett bizonyítékok alapján az amiodaront tartalmazó szájon át alkalmazott készítmények alkalmazási előírásának 4.8. pontjában fel kell tüntetni a székrekedést.

Szájszárazság (csak a tabletta esetén)

Összesen 29 spontán jelentésből származó esetet tekintettek át, amelyből 9 esetben észleltek lehetséges összefüggést a gyógyszerrel. Az EMIAT klinikai vizsgálatban szintén több eseményt jelentettek az amiodaron csoportban a placebocsoporthoz képest (0,81% [n = 6] vs. 0,13% [n = 1]).

Az ismertett bizonyítékok alapján az amiodaront tartalmazó szájon át alkalmazott készítmények alkalmazási előírásának 4.8. pontjában fel kell tüntetni a szájszárazságot. A gyakoriságot a klinikai vizsgálatok adatai alapján kell megadni, azaz a „nem gyakori” besorolás a megfelelő.

Ekzema (minden gyógyszerforma esetén)

41 forgalomba hozatalt követően jelentett, lehetséges összefüggést mutató esetet tekintettek át. A DIONYSOS vizsgálatban dermatitist és eczemát jelentettek, amelynek összincidenciája mindkét csoportban 1,6% volt.

A klinikai vizsgálatokban jelentett incidencia, valamint azon tény alapján, hogy az ekzema ugyanezen gyógyszercsoport egyik képviselőjénél (dronedaron) már szerepel nemkívánatos eseményként, valamint a 41, lehetséges összefüggést mutató, forgalomba hozatal utáni jelentés okán, az amiodaront tartalmazó készítmények alkalmazási előírásának 4.8. pontjában fel kell tüntetni az eczemát, „gyakori” gyakorisági besorolással.

Étvágycsökkenés

A szájon át alkalmazott amiodaron mellett 154, étvágycsökkenéssel járó esetet tekintettek át, amelyek időrendiségi szempontból lehetséges összefüggést mutattak a gyógyszerrel. Ezek közül 7 esetről nem volt egyéb zavaró tényező és háromnál pozitív volt a de-challenge (gyógyszerszegvonási próba). A klinikai vizsgálatok során az amiodaronnal kezelt csoportban anorexiát figyeltek meg (EMIAT vizsgálat). Étvágytalanságot és anorexiát egy retrospektív vizsgálat során is észleltek.

Az ismertett adatok alapján az amiodaron alkalmazási előírásában fel kell tüntetni az étvágycsökkenést, „nem ismert” gyakorisági besorolással.

Súlyos bőrreakció, nevezetesen toxicus epidermalis necrolysis (TEN) és Stevens–Johnson-szindróma (SJS) (minden gyógyszerforma esetén)

A dermatitis bullosa vonatkozásában 13 olyan esetet találtak, amelyeknél az időrendiség felvetette az amiodaron okozati hatását, de ezekben az esetekben több egyidejűleg alkalmazott és egyformán gyanúsítható gyógyszer jelenléte is szolgálhatott alternatív magyarázatként (különösképpen a vankomicin, szulfametoxazol/trimetoprim és a furoszemid).

Az erythema multiforme (EM) vonatkozásában 6 esetet találtak, amelyeknél az időrendiség felvetette az amiodaron okozati hatását, nem találtak rájuk egyéb magyarázatot, továbbá két pozitív de-challenge (gyógyszerszegvonási próba) is volt közöttük, de ezek a gyógyszer mellékhatások miatti

kezelések során jelentkeztek, és a de-challenge (gyógyszermegvonási próba) eredménye nem volt egyértelműen az amiodaronnak tulajdonítható.

A Stevens–Johnson-szindróma tekintetében 12 olyan eset volt, amelyek közül a de-challenge (gyógyszermegvonási próba) potenciálisan egy esetben volt pozitív (de tekintettel arra, hogy az összes gyógyszert leállították, ok-okozati összefüggést nehéz megállapítani), de az esetek többségét zavarta egyéb gyanúsítható gyógyszerek jelenléte.

A toxicus epidermalis necrolysis kapcsán 14 eset volt, amelyek közül 1-nél volt pozitív a de-challenge (gyógyszermegvonási próba), 1-nél újultak ki a tünetek a kezelés hiányában, 1 eset jelentkezett az amiodaron abbahagyása után, és legalább 11 esetben egyéb gyanúsítható gyógyszerek nehezítették meg az ok-okozati összefüggés megállapítását. Ugyanakkor úgy tűnik, hogy a többi gyógyszert krónikusan alkalmazták, ami az amiodaron okozati hatását támasztja alá.

A bizonyítékok eléggé korlátozottak, de tekintettel arra, hogy a fatális esetek aránya magas, és az amiodaron okozati hatását nem lehetett kizárni, ezen mellékhatások szerepeltetése mindkét gyógyszerforma alkalmazási előírásában ajánlott, „nem ismert” gyakorisági besorolással.

Eozinofiliával és szisztémás tünetekkel járó gyógyszerreakció (DRESS) (az összes gyógyszerforma esetén)

A 13 jelentett eset mindegyikénél felmerült egyéb gyanúsítható gyógyszer, amelyek közül néhányról ismert, hogy alkalmazásuk DRESS-szindrómával jár (pl. allopurinol, vankomicin). Mindazonáltal, az időrendiség és az eseteírások alapján nem lehet kizárni a lehetséges ok-okozati összefüggést, ezért arról született megegyezés, hogy a DRESS-t mindkét gyógyszerforma alkalmazási előírásában szerepeltetni kell.

Pancreatitis

Összesen 60, orvosilag megerősített esetet elemeztek, amelyek közül 49 eset az amiodaron szájon át történő alkalmazása mellett jelentkezett. Ezek közül 25 esetben az időrendiség is ráutaló volt, míg három esetben pozitív volt a re-challenge (gyógyszer újraadásával megerősített mellékhatás). Ezen felül 6, meglehetősen jól dokumentált irodalmi esetet jelentettek, továbbá egy a közelmúltban lefolytatott eset-kontroll vizsgálat, amelyet a JAMA 2015. márciusi száma közölt, szintén az amiodaron és a pancreatitis közötti potenciális összefüggésre utalt (OR = 1,53 [1,24–1,88]).

Az amiodaronnal kapcsolatban rendelkezésre álló adatok alapján a farmakovigilanciai kockáztfelmérési bizottság (PRAC) indokoltnak tartja a jelen értékelő jelentés mellékletében felsorolt módosítások végrehajtását az amiodaront tartalmazó készítmények kísérőirataiban.

A CMDh egyetért a PRAC tudományos következtetéseivel.

A forgalombahozatali engedélyek) feltételei módosításának indoklása

Az amiodaronra vonatkozó tudományos következtetések alapján a CMDh azon a véleményen van, hogy az amiodaront tartalmazó gyógyszerek előny-kockázat mérlege kedvező, azzal a feltétellel, hogy a kísérőiratokban javasolt módosításokat végrehajtják.

A CMDh egyetértésre jutott abban, hogy a jelen, egyszeri PSUR-értékelésben szereplő készítmények forgalombahozatali engedélyét módosítani kell. Az EU-ban jelenleg engedélyezett vagy a jövőben engedélyezés tárgyát képező, amiodaron-tartalmú készítményekre vonatkozóan a CMDh javasolja a vonatkozó forgalombahozatali engedélyek ennek megfelelő módosítását.

II. melléklet

**A nemzeti szinten engedélyezett gyógyszerek terméktájékoztatójának
módosításai**

Az alkalmazási előírás vonatkozó pontjainak módosításai a következők:

- 4.8. pont (az amiodaront tartalmazó összes szájon át alkalmazott készítmény esetén)

Az alábbi nemkívánatos eseményeket kell feltüntetni a felsorolt szervrendszerek szerinti és gyakorisági besorolás szerint:

Immunrendszeri betegségek és tünetek

Nem ismert: **Anafilaxiás reakció, anafilaxiás sokk**

Emésztőrendszeri betegségek és tünetek:

Gyakori: **Székrekedés**

Nem gyakori: **Szájszárazság**

Nem ismert: **Pancreatitis (acut)**

Anyagcsere- és táplálkozási betegségek és tünetek

Nem ismert: **Étvágycsökkenés**

Idegrendszeri betegségek és tünetek:

Nem ismert: **Parkinsonismus, parosmia**

Pszichiátriai kórképek:

Nem ismert: **Delírium (ideértve a zavartságot)**

A bőr és a bőr alatti szövet betegségei és tünetei

Gyakori: **ekzema**

Nem ismert: **súlyos bőrreakciók, úgymint toxicus epidermalis necrolysis (TEN), Stevens-Johnson-szindróma (SJS), dermatitis bullosa, illetve eozinofiliával és szisztémás tünetekkel járó gyógyszerreakció (DRESS)**

- 4.8. pont (az amiodaront tartalmazó összes iv. készítmény esetén)

Az alábbi nemkívánatos hatásokat kell feltüntetni a felsorolt szervrendszerek szerinti és gyakorisági besorolás szerint:

Emésztőrendszeri betegségek és tünetek:

Nem ismert: **Pancreatitis (acut)**

Pszichiátriai kórképek:

Nem ismert: **Delírium (ideértve a zavartságot)**

A bőr és a bőr alatti szövet betegségei és tünetei

Gyakori: **ekzema**

Nem ismert: **súlyos bőrreakció, úgymint toxicus epidermalis necrolysis (TEN), Stevens-Johnson-szindróma (SJS), dermatitis bullosa, valamint eozinofiliával és szisztémás tünetekkel járó gyógyszerreakció (DRESS)**

A betegtájékoztató vonatkozó pontjainak módosításai a következők:

Az amiodaront tartalmazó szájon át alkalmazott készítmények betegtájékoztatójának 4. pontjában fel kell tüntetni a következő gyógyszer mellékhatásokat:

Gyakori (10 ember közül legfeljebb egy embert érinthet):

Székrekedés.

Viszkető, vörös bőrkiütés (ekcéma)

Nem gyakori (100 ember közül legfeljebb egy embert érinthet):

Szájszárazság.

Nem ismert (a gyakoriság a rendelkezésre álló adatokból nem állapítható meg).

Súlyos allergiás reakció (anafilaxiás reakció, anafilaxiás sokk); a hasnyálmirigy hirtelen fellépő gyulladása (heveny hasnyálmirigy-gyulladás); csökkent étvágy; szokatlan izommozgások, merevség, remegés és nyugtalanság (parkinsonizmus); rendellenes szaglás (parosmia), zavartság (delírium), életveszélyes bőrreakciók, amelyekre kiütés, hólyagosodás, bőrhámlás és fájdalom jellemző (toxikus epidermális nekrolízis (TEN), Stevens–Johnson-szindróma (SJS), hólyagos bőrgyulladás (bullózus dermatitisz), és eozinofíliával (egy fehérvérsejt típus felszaporodásával) és testszerte jelentkező (szisztémás) tünetekkel járó gyógyszerreakció (úgynevezett DRESS-szindróma).

Az amiodaront tartalmazó összes iv. készítmény betegtájékoztatójának 4. pontjában fel kell tüntetni a következő nemkívánatos eseményeket:

Gyakori (10 ember közül legfeljebb egy embert érinthet):

Viszkető, vörös bőrkiütés (ekcéma)

Nem ismert (a gyakoriság a rendelkezésre álló adatokból nem állapítható meg).

a hasnyálmirigy hirtelen fellépő gyulladása (heveny hasnyálmirigy-gyulladás); zavartság (delírium), életveszélyes bőrreakciók, amelyekre kiütés, hólyagosodás, bőrhámlás és fájdalom jellemző (toxikus epidermális nekrolízis (TEN), Stevens–Johnson-szindróma (SJS), hólyagos bőrgyulladás (bullózus dermatitisz), valamint eozinofíliával (egy fehérvérsejt típus felszaporodásával) és testszerte jelentkező (szisztémás) tünetekkel járó gyógyszerreakció (úgynevezett DRESS-szindróma).

III. melléklet

A jelen állásfoglalásban foglaltak végrehajtásának ütemezése

Az egyezményben foglaltak végrehajtásának időrendje

A CMDh-megállapodás elfogadása	Júliusi CMDh-ülés
A megállapodás mellékleteiről készült fordítások eljuttatása a nemzeti illetékes hatóságokhoz:	2015. szeptember 5.
A megállapodás tagállamok általi végrehajtása:	2015. november 4.

Viðauki I

**Vísindalegar niðurstöður og ástæður fyrir breytingum á skilmálum
markaðsleyfanna**

Vísindalegar niðurstöður

Að teknu tilliti til matsskýrslu PRAC um PSUR fyrir amidaron eru vísindalegar niðurstöður svohljóðandi:

Bráðaofnæmi/bráðaofnæmislík viðbrögð (eingöngu lyfjaform til inntöku)

Farið var yfir 270 tilvik bráðaofnæmis sem greint var frá eftir markaðssetningu. Í 21 tilviki voru aðrar skýringar ekki fyrir hendi og í 4 tilvikum var tími þar til aukaverkun kom fram (time to onset (TTO)) og gekk til baka þegar meðferð var hætt (positive de-challenge (DC)) samrýmanlegt, þar af greindist eitt tilvik IgE jákvætt fyrir amidaron í ofnæmisprófi. Þekkt er að greint hafi verið frá að bráðaofnæmi þ.m.t. bráðaofnæmislosti við notkun amidarons (heimild: Micromedex). Í samantekt á eiginleikum lyfs (SmPC) fyrir amidaron til notkunar í bláæð er bráðaofnæmislost nú þegar talið sem aukaverkun sem kemur örsjaldan fyrir.

Byggt á niðurstöðum sem lagðar hafa verið fram á að bæta bráðaofnæmislosti við í kafla 4.8 í SmPC fyrir töflur sem innihalda amidaron, sem aukaverkun með tíðni ekki þekkt.

Parkinsonsheilkenni (eingöngu lyfjaform til inntöku)

Alls var farið yfir 44 tilvik parkinsonsheilkennis eða tengdra einkenna þar af áttu 27 þessara tilvika við lyfjaform til inntöku. Í 7 tilvikum eru tímatengsl hugsanleg og engin önnur skýring fyrir hendi og í 26 tilvikum eru tímatengsl hugsanleg en þó geta tengdir sjúkdómar verið möguleg skýring.

Í vísindaritum voru tvær greinar sem tóku til þessara tengsla og í nokkrum kennslubókum (Martindale, Meyler's and Micromedex) er fjallað um parkinsonslíkan skjálfta, óregluhreyfingar og hreyfitregðu og seinhreyfni við meðferð með amidaron.

Byggt á vísbendingum sem lagðar hafa verið fram um hugsanleg orsakatengsl við amidaron og skýrslum í alþjóðlegum vísindaritum og helstu kennslubókum um lyfjagát á að bæta parkinsonsheilkenni við í kafla 4.8 í SmPC fyrir allar töflur sem innihalda amidaron, sem aukaverkun með tíðni ekki þekkt.

Lyktarglöp (óeðlilegt lyktarskyn) (eingöngu lyfjaform til inntöku)

Alls var farið yfir 20 tilvik: eitt þar sem aukaverkun kom aftur fram þegar notkun var hafin á ný (positive re-challenge (RC)) og 14 þar sem tímatengsl voru talin hugsanleg. Í tveimur birtum greinum var greint frá tengslum amidarons við breytingu á lyktarskyni. Í afturskyggðri rannsókn í Bandaríkjunum var greint frá óeðlilegu lyktarskyni hjá 1-3% sjúklinga sem fengu amidaron til inntöku.

Byggt á vísbendingum sem lagðar hafa verið fram á að bæta lyktarglöpum við í kafla 4.8 í SmPC fyrir töflur sem innihalda amidaron, sem aukaverkun með ekki þekkt.

Ringlun/óráð (öll lyfjaform)

Farið var yfir 97 tilvik þar sem 4 tilvik komu aftur fram þegar meðferð var hafin á ný, 29 tilvik þar sem tími þar til aukaverkun kom fram (TTO) og gekk til baka þegar meðferð var hætt (DC)) var samrýmanlegt, 7 tilvik þar sem tímatengsl voru samrýmanleg. Komið er inn á ringlun/óráð í ýmsum kennslubókum (Martindale, Meyler's og Micromedex), þó hefur líffræðilegur sennileiki ekki verið staðfestur.

Byggt á vísbendingum sem lagðar hafa verið fram á að bæta ringlun/óráði við í kafla 4.8 í SmPC fyrir öll lyf sem innihalda amidaron, sem aukaverkun með tíðni ekki þekkt.

Hægðatregða (eingöngu töflur)

Farið var yfir 67 tilvik hægðatregðu, þar af komu 40 fram eftir amiodaron til inntöku. Í 10 tilvikum var engin önnur skýring haldbær og aukaverkun gekk til baka þegar meðferð var hætt. Í tveimur klínískum rannsóknum var greint frá hægðatregðu án samræmis hjá amiodaronhópnum: Hjá EMIAT (The European Myocardial Infarction Amiodarone Trial) hópnum kom hægðatregða fram hjá 0,50% þeirra sem fengu lyfleysu samanborið við 1,08% þeirra sem fengu amiodaron og í DIONYSIS rannsókninni kom hægðatregða fram hjá 0,8% þeirra sem fengu dronedaron og 4,7% þeirra sem fengu amiodaron.

Byggt á vísbendingum sem lagðar hafa verið fram á að bæta hægðatregðu við í kafla 4.8 í SmPC fyrir lyf til inntöku sem innihalda amiodaron.

Munnþurrkur (eingöngu töflur)

Farið var yfir 29 aukaverkanatilkygningar eftir markaðssetningu lyfsins þar af voru tengsl við lyfið hugsanleg í 9 tilvikum. Klíníska EMIAT rannsóknin sýndi einnig fleiri tilvik í amiodaronhópnum miðað við í lyfleysuhópnum (0,81% (n=6) á móti 0,13% (n=1)).

Byggt á vísbendingum sem lagðar hafa verið fram á að bæta munnþurrki við í kafla 4.8 fyrir öll lyf til inntöku sem innihalda amiodaron. Tíðnin á að byggjast á niðurstöðum úr klínískum rannsóknum sem í þessu tilviki er sjaldgæf aukaverkun.

Exem (öll lyfjaform)

Farið var yfir 41 tilvik sem hugsanlega tengjast lyfinu í skýrslum eftir markaðssetningu. Í DIONYSOS rannsókninni var greint frá húðbólgu og exemi þar sem heildartíðnin var 1,6% hjá báðum hópnum.

Byggt á tíðni í klínískum rannsóknum og þeirri staðreynd að exem er þegar talið upp sem aukaverkun hjá lyfi í sama flokki (dronedaron) ásamt 41 tilviki sem greint var frá eftir markaðssetningu sem hugsanlega tengist lyfinu ætti að bæta exemi við í kafla 4.8 fyrir öll lyf sem innihalda amiodaron, sem algengri aukaverkun.

Minnkuð matarlyst

Farið var yfir 154 tilvik minnkaðrar matarlystar eftir notkun á amiodaroni til inntöku með hugsanleg tímatengsl. Í 7 tilvikum voru engir truflandi þættir, 3 tilvik gengu til baka þegar notkun lyfsins var hætt. Lystarleysi kom fram í klínískum rannsóknum hjá þeim sem fengu amiodaron (EMIAT rannsókn). Minnkuð matarlyst og lystarleysi kom einnig fram í afturskyggnri rannsókn.

Byggt á vísbendingum sem lagðar hafa verið fram á að bæta minnkaðri matarlyst við í SmPC fyrir amiodaron, sem aukaverkun með tíðni ekki þekkt.

Veruleg húðviðbrögð einkum drep í húðþekju og Stevens Johnson heilkenni (öll lyfjaform)

Fyrir blöðruhúðbólgu voru 13 tilvik sem benda til tímatengsla þó eru tilvik þar sem aðrar skýringar geta legið að baki vegna fjölmargra annarra lyfja sem notuð eru samhliða og grunur er um aukaverkanir vegna þeirra (einkum vancomycin, sulfamethoxazol/trimethoprim, furosemid).

Fyrir regnbogaroðasótt benda 6 tilvik til tímatengsla, skortur er á öðrum skýringum og í tveimur tilvikum gekk aukaverkunin til baka þegar meðferð var hætt, þó var það þegar verið var að meðhöndla aukaverkunina og ekki er víst að ástæða þess að hún hafi gengið til baka sé vegna tengsla við lyfið.

Fjallað var um 12 tilvik Stevens Johnson heilkennis, í einu tilviki er hugsanlegt að aukaverkunin hafi gengið til baka þegar meðferð var hætt (þar sem meðferð allra lyfja var hætt er erfitt að staðfesta orsakatengsl) og í flestum tilvikum var um truflandi þátt að ræða vegna gruns um aukaverkun vegna lyfja sem notuð voru samhliða.

Af 14 tilvikum dreps í húðþekju var eitt tilvik þar sem aukaverkunin gekk til baka þegar meðferð var hætt, eitt tilvik kom aftur fram án meðferðar, eitt tilvik kom fram eftir að meðferð með amiodaron var

hætt og í að a.m.k. 11 tilvikum gerðu samhliða lyf þar sem grunur var um aukaverkun erfitt fyrir við að finna orsakatengsl. Þó virðist sem um viðvarandi notkun annarra lyfja hafi verið að ræða, sem bendir til orsakatengsla við amiodaron.

Vísbindingarnar eru fremur takmarkaðar en með hliðsjón af hárrí títíni banvænna tilvika og að ekki er hægt að útiloka tengsl við amiodaron er mælt með að þessum aukaverkunum verði bætt við í SmPC fyrir bæði lyfjaformin, sem aukaverkun með títíni ekki þekkt.

Lyfjaútbrot með eosínfíklafjöld og altækum einkennum (DRESS) (öllum lyfjaform)

Í öllum 13 tilvikunum liggja önnur lyf einnig undir grun þar sem þekkt er að nokkur þeirra tengjast DRESS (t.d. allopurinol, vancomycin). Byggt á tímatengslum og lýsingu tilvikanna er þó ekki mögulegt að hrekja hugsanleg tengsl og því hefur verið fallist á að bæta DRESS við í SmPC fyrir bæði lyfjaformin.

Brisbólga

Alls var gerð greining á 60 læknisfræðilega staðfestum tilvikum, greint var frá 49 eftir amiodaron til inntöku. 25 tilvik benda til tímatengsla og 3 komu aftur fram þegar notkun var hafin á ný. Ennfremur var greint frá 6 nokkuð vel staðfestum tilvikum í faggreinum og nýleg tilfella-viðmiðarannsókn sem birt var í JAMA í mars 2015 bendir einnig til hugsanlegra tengsla amiodarons við brisbólgu (OR=1,53 (1,24-1,88)).

Í ljósi fyrirliggjandi upplýsinga um amiodaron telur PRAC því að breytingar á upplýsingum um lyf sem innihalda amiodaron sem talin eru upp í viðauka þessarar matsskýrslu séu réttmætar.

CMDh er sammála vísindalegum niðurstöðum PRAC.

Ástæður sem mæla með breytingum á skilmálum markaðsleyfisins

Á grundvelli vísindalegra niðurstöðna fyrir amiodaron telur CHDh að jafnvægið á milli ávinnings og áhættu af lyfinu, sem inniheldur amiodaron, sé hagstætt að því gefnu að áformaðar breytingar á upplýsingum um lyfið séu gerðar.

CMDh kemst að þeirri niðurstöðu að breyta skuli markaðsleyfum lyfja sem tilgreind eru í þessu sameiginlega PSUR mati. CMDh mælir einnig með því að markaðsleyfum annarra lyfja, sem innihalda amiodaron og eru með markaðsleyfi innan Evrópusambandsins eða fá markaðsleyfi innan Evrópusambandsins í framtíðinni, verði breytt til í samræmis.

Viðauki II

Breytingar á lyfjaupplýsingum lyfja með markaðsleyfi

Breytingar sem gera á í viðeigandi köflum í samantekt á eiginleikum lyfs

- Kafli 4.8 (öll lyf til sem innihalda amiodaron og ætluð eru til inntöku)

Eftirfarandi aukaverkunum á að bæta við í upptalningu samkvæmt líffærakerfi:

Ónæmiskerfi

Tíðni ekki þekkt: **Bráðaofnæmisviðbrögð, bráðaofnæmislost**

Meltingarfæri:

Algengar: **Hægðatregða**

Sjaldgæfar: **Munnburkur**

Tíðni ekki þekkt: **Brisbólga (bráð)**

Efnaskipti og næring

Tíðni ekki þekkt: **Minnkuð matarlyst**

Taugakerfi:

Tíðni ekki þekkt: **Parkinsonsheilkenni, breyting á lyktarskyni**

Geðræn vandamál:

Tíðni ekki þekkt: **Óráð (þ.m.t. ringlun)**

Húð og undirhúð

Algengar: **Exem**

Tíðni ekki þekkt: **Veruleg húðviðbrögð eins og drep í húðþekju og Stevens Johnson heilkenni, blöðruhúðbólga, lyfjaútbrot með eosíníklafjöld og altækum einkennum (DRESS).**

- Kafli 4.8 (öll lyf sem innihalda amiodaron og ætluð eru til notkunar í bláæð)

Eftirfarandi aukaverkunum á að bæta í upptalningu samkvæmt líffærakerfi:

Meltingarfæri:

Tíðni ekki þekkt: **Brisbólga (bráð)**

Geðræn vandamál:

Tíðni ekki þekkt: **Óráð (þ.m.t. ringlun)**

Húð og undirhúð

Algengar: **Exem**

Tíðni ekki þekkt: **Veruleg húðviðbrögð eins og drep í húðþekju og Stevens Johnson heilkenni, blöðruhúðbólga, lyfjaútbrot með eosíníklafjöld og altækum einkennum (DRESS).**

Breytingar sem gera á í viðeigandi köflum í fylgiseðils

Eftirfarandi aukaverkunum á að bæta við í kafla 4 í fylgiseðli fyrir lyf sem innihalda amiodaron og ætluð eru til inntöku:

Algengar (geta komið fyrir hjá allt að 1 af hverjum 10 einstaklingum):

Hægðatregða.

Kláði, rauð útbrot (exem)

Sjaldgæfar (geta komið fyrir hjá allt að 1 af hverjum 100 einstaklingum):

Munnþurrkur.

Tíðni ekki þekkt (ekki hægt að áætla tíðni út frá fyrirliggjandi gögnum):

Veruleg ofnæmisviðbrögð (bráðaofnæmisviðbrögð, bráðaofnæmislost), skyndileg bólga í brisi (brísbólga (bráð)), minnkuð matarlyst, óvenjulegar vöðvahreyfingar, stirðleiki, skjálfti og órói (parkinsonsheilkenni), óeðlilegt lyktarskyn (lyktarglöp), ringlun (óráð), lífshættuleg húðviðbrögð sem einkennast af útbrotum, blöðrum, húðflögnun og verkjum (drep í húðþekju), Stevens- Johnson heilkenni, blöðruhúðbólga, lyfjaútbrot með eosíníklafjöld og altækum einkennum (DRESS)).

Eftirfarandi aukaverkunum á að bæta við í kafla 4 í fylgiseðli fyrir lyf sem innihalda amiodaron og ætluð eru til notkunar í bláæð:

Algengar (geta komið fyrir hjá allt að 1 af hverjum 10 einstaklingum):

Kláði, rauð útbrot (exem)

Tíðni ekki þekkt (ekki hægt að áætla tíðni út frá fyrirliggjandi gögnum):

Skyndileg bólga í brisi (brísbólga (bráð)), ringlun (óráð), lífshættuleg húðviðbrögð sem einkennast af útbrotum, blöðrum, húðflögnun og verkjum (drep í húðþekju), Stevens- Johnson heilkenni, blöðruhúðbólga, lyfjaútbrot með eosíníklafjöld og altækum einkennum (DRESS)).

Viðauki III

Tímaáætlun fyrir innleiðingu þessarar niðurstöðu

Tímaáætlun fyrir innleiðingu á niðurstöðunni

Samþykki CMDhá niðurstöðunni:	Júlí CMDh fundur
Þýðingar á viðaukum niðurstöðunnar sendar til yfirvalda í viðkomandi löndum:	5. september 2015
Innleiðing aðildarríkjanna á niðurstöðunni:	4. nóvember 2015

ALLEGATO I

CONCLUSIONI SCIENTIFICHE E MOTIVAZIONI PER LA VARIAZIONE DEI TERMINI DELLA AUTORIZZAZIONE ALL'IMMISSIONE IN COMMERCIO

Conclusioni scientifiche

Tenendo conto della valutazione degli PSUR da parte del PRAC per amiodarone, le conclusioni scientifiche sono le seguenti:

Anafilassi / reazione anafilattica (solo per formulazione orale)

270 casi spontanei di anafilassi sono stati riesaminati: 21 casi in cui non esistono spiegazioni alternative e 4 con tempo di insorgenza (TTO) compatibile e de-challenge positivo (DC), di cui 1 con test allergo-diagnostico IgE specifico positivo per amiodarone. E' noto che l'anafilassi, compreso lo shock anafilattico, è stata riportata con l'uso di amiodarone (fonte: Micromedex). Lo shock anafilattico è già elencato come reazione avversa molto rara al farmaco (ADR) nel Riassunto delle Caratteristiche del Prodotto (RCP) dei prodotti contenenti amiodarone somministrato per via endovenosa (EV). Sulla base dei dati presentati lo shock anafilattico deve essere aggiunto nel paragrafo 4.8 del RCP di tutte le compresse contenenti amiodarone con una frequenza "Non nota".

Sintomi di Parkinsonismo (solo per formulazione orale)

Sono stati riesaminati un totale di 44 casi riportanti Parkinsonismo e sintomi associati; di cui 27 con la formulazione orale. In 7 casi la correlazione è possibile e non è stata trovata alcuna alternativa, e in 26 casi la correlazione è possibile, per quanto le condizioni correlate possono fornire spiegazioni alternative.

Nella letteratura scientifica ci sono due articoli rilevanti riguardo a questa correlazione e in diversi libri di testo (Martindale, Meyler e Micromedex) si riporta che il tremore parkinsoniano, l'atassia e l'acinesia e la bradicinesia sono stati riportati durante la terapia con amiodarone.

Sulla base delle evidenze presentate in cui il ruolo causale di amiodarone può essere possibile e delle pubblicazioni nella letteratura scientifica mondiale e dei principali libri di testo di farmacovigilanza, il "Parkinsonismo" deve essere aggiunto nel paragrafo 4.8 del RCP di tutte le compresse di amiodarone con una frequenza "Non nota".

Parosmia (alterazione del senso dell'olfatto) (solo per formulazione orale)

Sono stati riesaminati un totale di 20 casi: uno con re-challenge (RC) positivo e 14 dove la correlazione è stata considerata possibile. Due pubblicazioni hanno riportato una correlazione tra amiodarone e alterazioni dell'olfatto. In uno studio retrospettivo negli Stati Uniti, un alterato senso dell'olfatto è stato riportato nell'1-3% dei pazienti trattati con amiodarone per via orale.

Sulla base delle evidenze presentate, la "parosmia" deve essere aggiunta nel paragrafo

4.8 del RCP di tutte le compresse contenenti amiodarone con una frequenza "Non nota".

Confusione / delirio (tutte le formulazioni)

Sono stati riportati novantasette (97) casi, di cui quattro hanno riportato un RC positivo, 29 casi con TTO e DC compatibili e 7 casi con una cronologia compatibile. Confusione / delirio sono riportati in vari libri di testo come (Martindale, Meyler e Micromedex), tuttavia, nessuna attendibilità biologica è stata identificata.

Sulla base delle evidenze presentate, la "confusione / delirio" deve essere aggiunta al paragrafo 4.8 del RCP di tutti i prodotti contenenti amiodarone con una frequenza "Non nota".

Stipsi (solo per compresse)

Sono stati riesaminati sessantasette (67) casi di stipsi, di cui 40 si sono verificati con amiodarone orale; 10 casi senza alcuna spiegazione alternativa e con DC positivo. In 2 studi clinici la stipsi è stata riportata in modo sproporzionato nel gruppo amiodarone: nello studio EMIAT (European Myocardial Infarction Amiodarone Trial), la stipsi è stata osservata nello 0,50% dei pazienti con placebo rispetto al 1,08% con amiodarone, e nello studio Dionysis, la stipsi stata osservata nello 0,8% dei pazienti con dronedarone e nel 4,7% con amiodarone.

Sulla base delle evidenze presentate, la "stipsi" deve essere aggiunta al paragrafo 4.8 del RCP di prodotti contenenti amiodarone per via orale.

Secchezza della bocca (solo per compresse)

Sono state riesaminate ventinove (29) segnalazioni spontanee, di cui 9 casi hanno mostrato una possibile relazione con il farmaco. Lo studio clinico EMIAT ha anche mostrato un numero maggiore di eventi nel gruppo amiodarone rispetto al gruppo placebo (0,81% (n = 6) rispetto al 0,13% (n = 1)).

Sulla base di queste evidenze, la "secchezza della bocca" deve essere aggiunta al paragrafo 4.8 di tutti i prodotti contenenti amiodarone per via orale. La frequenza deve essere basata su dati forniti dagli studi clinici, quindi una frequenza di "Non comune" è appropriata.

Eczema (tutte le formulazioni)

Sono state riesaminate quarantuno (41) segnalazioni post-marketing possibilmente correlate. Nello studio DIONYSOS dermatiti ed eczemi sono stati riportati con un'incidenza complessiva del 1,6% in entrambi i gruppi.

Sulla base della incidenza riportata negli studi clinici e il fatto che l'eczema è già presente per un prodotto della stessa classe (dronedarone), oltre alla presenza di 41 segnalazioni

post-marketing possibilmente correlate, l'"eczema" deve essere aggiunto al paragrafo 4.8 di tutti i prodotti contenenti amiodarone con una frequenza di "Comune".

Diminuzione dell'appetito

Sono stati riesaminati centocinquantaquattro (154) casi di diminuzione dell'appetito con amiodarone per via orale con una possibile cronologia. In 7 casi, non sono stati trovati fattori di confusione; 3 con DC positivi. Anoressia è stata osservata negli studi clinici nel gruppo trattato con amiodarone (studio EMIAT). Perdita di appetito e anoressia sono state osservate anche in uno studio retrospettivo.

Sulla base dei dati presentati, la "diminuzione dell'appetito" deve essere aggiunta nel RCP di amiodarone con una frequenza "Non nota".

Gravi reazioni cutanee tra cui necrolisi epidermica tossica (TEN) e sindrome di Stevens Johnson (SJS) (tutte le formulazioni)

Sono riportati 13 casi di dermatite bollosa con cronologia indicativa, tuttavia in tali casi altri farmaci, presi in concomitanza (soprattutto vancomicina, sulfametossazolo / trimetoprim, furosemide) possono fornire spiegazioni alternative.

Per l'eritema multiforme (EM), ci sono stati 6 casi con cronologia indicativa, mancanza di spiegazioni alternative e 2 DC positivi, tuttavia questi casi, verificatisi durante il trattamento per le reazioni avverse e il de-challenge, non possono essere completamente attribuiti al medicinale.

Per SJS, ci sono stati 12 casi di cui uno con potenziale DC positivo (dato che tutti i medicinali sono stati interrotti, è difficile accertare la causalità) e la maggior parte dei casi confusi da farmaci co-sospetti.

Per TEN, ci sono stati 14 casi di cui uno con DC positivo, uno ricorrente in assenza di trattamento, un caso iniziato dopo l'interruzione di amiodarone e in almeno 11 casi i farmaci co-sospetti hanno complicato l'attribuzione di causalità. Tuttavia sembra che gli altri farmaci siano stati utilizzati cronicamente, il che sostiene un ruolo causale per amiodarone,

L'evidenza è piuttosto limitata, tuttavia considerando l'elevato tasso di mortalità e che un ruolo causale di amiodarone non può essere escluso, si raccomanda l'aggiunta di queste reazioni nel RCP di entrambe le formulazioni, con una frequenza "Non nota".

Reazione da farmaco con eosinofilia e sintomi sistemici (DRESS) (tutte le formulazioni)

Tutti i 13 casi esaminati comprendevano farmaci co-sospetti, alcuni di loro noti per essere correlati con DRESS (es allopurinolo, vancomicina). Tuttavia, sulla base della correlazione

e descrizione dei casi non è possibile confutare una possibile causalità, e quindi si concorda l'inclusione di DRESS nel RCP per entrambe le formulazioni.

Pancreatite

Sono stati analizzati un totale di 60 casi confermati da medico, 49 segnalati con amiodarone orale. 25 hanno una cronologia indicativa e 3 hanno un RC positivo. Inoltre 6 casi ragionevolmente ben documentati sono stati riportati in letteratura e un recente studio caso-controllo pubblicato su JAMA nel marzo 2015 ha anche indicato una potenziale correlazione di amiodarone con pancreatite (OR = 1,53 (1,24-1,88)).

Pertanto, alla luce dei dati disponibili relativi ad amiodarone, il PRAC ha ritenuto che le modifiche alle informazioni sul prodotto dei medicinali contenenti amiodarone, elencati nell'allegato della presente relazione di valutazione, erano giustificate.

Il CMDh concorda con le conclusioni scientifiche effettuate dal PRAC.

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

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

Il CMDh è arrivato alla conclusione che le autorizzazioni all'immissione in commercio dei prodotti nell'ambito di questa singola valutazione dello PSUR devono essere modificate. Nella misura in cui ulteriori medicinali contenenti amiodarone sono attualmente autorizzati nell'UE o sono oggetto di future procedure di autorizzazione nell'UE, il CMDh raccomanda che tali autorizzazioni all'immissione in commercio siano modificate di conseguenza.

L'allegato II

Modifiche alle informazioni sul prodotto dei medicinali autorizzati a livello nazionale

Modifiche da inserire nelle sezioni pertinenti del Riassunto delle Caratteristiche del Prodotto

- Paragrafo 4.8 (tutti i prodotti contenente amiodarone somministrato per via orale)

Le seguenti reazioni avverse devono essere aggiunte sotto l'elenco della classificazione per sistemi e organi:

Disturbi del sistema immunitario

Non nota: **reazione anafilattica, shock anafilattico**

Patologie gastrointestinali:

Comune: **stipsi**

Non comune: **secchezza della bocca**

Non nota: **Pancreatite (acuta)**

Disturbi del metabolismo e della nutrizione

Non nota: **Diminuzione dell'appetito**

Patologie del sistema nervoso:

Non nota: **Parkinsonismo, parosmia**

Disturbi psichiatrici:

Non nota: **Delirio (incluso confusione)**

Patologie della cute e del tessuto sottocutaneo

Comune: **eczema**

Non nota: **reazioni cutanee gravi come necrolisi epidermica tossica (TEN), sindrome di Stevens-Johnson (SJS), dermatite bollosa, reazione da farmaco con eosinofilia e sintomi sistematici (DRESS).**

- Paragrafo 4.8 (tutti prodotti contenenti amiodarone somministrato per via EV)

Le seguenti reazioni avverse devono essere aggiunte sotto l'elenco della classificazione per sistemi e organi:

Patologie gastrointestinali:

Non nota: **Pancreatite (acuta)**

Disturbi psichiatrici:

Non nota: **Delirio (incluso confusione)**

Patologie della cute e del tessuto sottocutaneo

Comuni: **eczema**

Non nota: **reazioni cutanee gravi come la necrolisi epidermica tossica (TEN) / sindrome di Stevens-Johnson (SJS), dermatite bollosa e reazione da farmaco con eosinofilia e sintomi sistematici (DRESS).**

Modifiche da inserire nelle sezioni pertinenti del foglio illustrativo

Le seguenti reazioni avverse devono essere aggiunte al paragrafo 4 del foglio illustrativo di tutti i prodotti contenenti amiodarone somministrato per via orale:

Comune (può interessare fino a 1 persona su 10):

Stitichezza.

Prurito, eruzione cutanea di colore rosso (eczema)

Non comune (può interessare fino a 1 persona su 100):

Secchezza della bocca.

Non nota (la frequenza non può essere definita sulla base dei dati disponibili):

Reazione allergica grave (reazione anafilattica, shock anafilattico); improvvisa infiammazione del pancreas (pancreatite (acuta)); diminuzione dell'appetito; movimenti muscolari insoliti, rigidità, agitazione e irrequietezza (Parkinsonismo); alterato senso dell'olfatto (parosmia); confusione (delirio); reazioni cutanee pericolose per la vita caratterizzate da eruzioni cutanee, vesciche, desquamazione della pelle e dolore (necrolisi epidermica tossica (TEN), sindrome di Stevens-Johnson (SJS), dermatite bollosa, reazione da farmaci con eosinofilia e sintomi sistematici (DRESS)).

Le seguenti reazioni avverse devono essere aggiunte al paragrafo 4 del foglio illustrativo di tutti i prodotti contenenti amiodarone somministrato per via EV:

Comune (può interessare fino a 1 persona su 10):

Prurito, eruzione cutanea di colore rosso (eczema)

Non nota (la frequenza non può essere definita sulla base dei dati disponibili):

Infiammazione improvvisa del pancreas (pancreatite (acuta)); confusione (delirio); reazioni cutanee pericolose per la vita caratterizzate da eruzioni cutanee, vesciche, desquamazione della pelle e dolore (necrolisi epidermica tossica (TEN), sindrome di Stevens-Johnson (SJS), dermatite bollosa, reazione da farmaci con eosinofilia e sintomi sistematici (DRESS)).

Allegato III

Calendario per l'implementazione di questa valutazione

Calendario per l'attuazione dell'accordo

Adozione di un accordo del CMDh:	Riunione del CMDh di luglio
Trasmissione alle Autorità Nazionali Competenti delle traduzioni degli allegati all'accordo:	5 Settembre 2015
Implementazione dell'accordo da parte degli Stati membri	4 novembre 2015

I priedas

Mokslinės išvados ir pagrindas keisti registracijos pažymėjimų sąlygas

Mokslinės išvados

Atsižvelgiant į Farmakologinio budrumo rizikos vertinimo komiteto (PRAC) atlikto amjodarono periodiškai atnaujinamų saugumo protokolų (PASP) vertinimo ataskaitą, padarytos toliau išdėstytos mokslinės išvados.

Anafilaksija/anafilaktoidinė reakcija (tik per burną vartojamoms formoms)

Įvertinta 270 spontaninių anafilaksijos atvejų: 21 atveju alternatyvaus paaiškinimo nebuvo, 4 atvejais atitiko pasireišimo laikas (*time to onset*, TTO) ir buvo teigiama reakcija į vartojimo nutraukimą (*de-challenge*, DC), iš jų 1 atveju alergologinio testo metu buvo nustatytas amjodarono specifinis IgE. Yra žinoma apie anafilaksijos, įskaitant anafilaksinį šoką, atvejus, susijusius su amjodarono vartojimu (šaltinis: Micromedex). Anafilaksinis šokas jau yra paminėtas į veną (i.v.) vartojamo amjodarono preparato charakteristikų santraukoje (PCS) kaip labai reta nepageidaujama reakcija į vaistinį preparatą (NRV).

Remiantis pateiktais duomenimis, anafilaksinį šoką reikia įtraukti į visų tablečių, kurių sudėtyje yra amjodarono, PCS 4.8 skyrių, nurodant dažnį „nežinomas“.

Parkinsonizmo simptomai (tik per burną vartojamoms formoms)

Iš viso įvertinti 44 atvejai apie praneštą parkinsonizmą ir susijusius simptomus; iš jų 27 atvejai buvo susiję su geriamosios formos vartojimu. 7 atvejais vaistinio preparato vartojimo ir poveikio pasireišimo laikas galimai sutapo bei nebuvo alternatyvių priežasčių, o 26 atvejais vaistinio preparato vartojimo ir poveikio pasireišimo laikas galimai sutapo, tačiau poveikį galėjo sukelti ir susijusios būklės.

Mokslinėje literatūroje pateikiami du svarbūs straipsniai apie tokį ryšį, be to, keliuose vadovėliuose (Martindale, Meyler ir Micromedex) paminėta, kad buvo pranešimų apie su gydymu amjodaronu susijusius parkinsoninio tremoro, ataksijos, akinezijos ir bradikinezijos atvejus.

Remiantis pateiktais duomenimis, kai amjodarono vartojimas yra galima poveikį sukėlusį priežastis, bei pasaulinėje mokslinėje literatūroje ir pagrindiniuose farmakologinio budrumo vadovėliuose nurodomais pranešimais, „parkinsonizmas“ turi būti įtrauktas į visų tablečių, kurių sudėtyje yra amjodarono, PCS 4.8 skyrių, nurodant dažnį „nežinomas“.

Parosmija (nenormalus uoslės pojūtis) (tik geriamosioms formoms)

Iš viso įvertinta 20 atvejų: vienu atveju buvo teigiama reakcija į vartojimo atnaujinimą (*re-challenge*, RC) ir 14 atvejų vaistinio preparato vartojimo ir poveikio pasireišimo laikas galimai sutapo. Apie amjodarono vartojimo ir uoslės pokyčių ryšį pranešta dviejuose straipsniuose. Vieno JAV atlikto retrospektyvinio tyrimo metu apie nenormalų uoslės pojūtį pranešė 1-3% geriamuoju amjodaronu gydytų pacientų.

Remiantis pateiktais duomenimis, „parosmija“ turi būti įtraukta į visų amjodarono tablečių PCS 4.8 skyrių, nurodant dažnį „nežinomas“.

Sumišimas/delyras (visoms formoms)

Įvertinti devyniasdešimt septyni (97) atvejai, iš jų keturiais atvejais buvo teigiamas RC, 29 atvejais atitiko TTO ir buvo teigiamas DC bei 7 atvejais vaistinio preparato vartojimo ir poveikio pasireišimo laikas sutapo. Sumišimas/delyras yra paminėti įvairiuose vadovėliuose (Martindale, Meyler ir Micromedex), tačiau biologinis tikėtinumas nebuvo nustatytas.

Remiantis pateiktais duomenimis, „sumišimas/delyras“ turi būti įtrauktas į visų vaistinių preparatų, kurių sudėtyje yra amjodarono, PCS 4.8 skyrių, nurodant dažnį „nežinomas“.

Vidurių užkietėjimas (tik tabletėms)

Įvertinti šešiasdešimt septyni (67) vidurių užkietėjimo atvejai, iš jų 40 atvejų pasireiškė vartojant geriamojo amjodarono; 10 atvejų nebuvo alternatyvaus paaiškinimo ir buvo teigiamas DC. 2 klinikinių tyrimų metu apie „vidurių užkietėjimą“ amjodarono grupėje pranešta skirtingu dažniu: Europos miokardo infarkto amjodarono tyrimo (*European Myocardial Infarction Amiodarone Trial*, EMIAT) metu vidurių užkietėjimas pasireiškė 0,50% placebo ir 1,08% amjodarono vartojusių pacientų, DIONYSIS tyrimo metu vidurių užkietėjimas pasireiškė 0,8% dronedarono ir 4,7% amjodarono vartojusių pacientų.

Remiantis pateiktais duomenimis, „vidurių užkietėjimas“ turi būti įtrauktas į geriamųjų preparatų, kurių sudėtyje yra amjodarono, PCS 4.8 skyrių.

Burnos džiūvimas (tik tabletėms)

Įvertinti dvidešimt devyni (29) spontaniniai pranešimai, iš jų 9 atvejais nustatytas galimas ryšys su vaistinio preparato vartojimu. EMIAT klinikinio tyrimo metu daugiau reiškinių buvo amjodarono grupėje, palyginti su placebo grupe (0,81% (n=6) ir 0,13% (n=1)).

Remiantis šiais duomenimis, „burnos džiūvimas“ turi būti įtrauktas į visų geriamųjų preparatų, kurių sudėtyje yra amjodarono, PCS 4.8 skyrių. Dažnis turi būti paremtas klinikinių tyrimų metu gautais duomenimis, todėl turi būti nurodytas dažnis „nedažni“.

Egzema (visoms formoms)

Įvertintas keturiasdešimt vienas (41) galimai susijęs pranešimas po vaistinio preparato pateikimo į rinką. DIONYSOS tyrimo metu bendras dermatito ir egzemos dažnis abiejose grupėse buvo 1,6%.

Remiantis klinikinių tyrimų metu praneštu dažniu, faktų, kad egzema jau yra paminėta tos pačios klasės vaistinio preparato (dronedarono) informacijoje bei 41 galimai susijusiu pranešimu po vaistinio preparato pateikimo į rinką, „egzema“ turi būti įtraukta į visų geriamųjų preparatų, kurių sudėtyje yra amjodarono, PCS 4.8 skyrių, nurodant dažnį „dažni“.

Apetito sumažėjimas

Įvertinti šimtas penkiasdešimt keturi (154) apetito sumažėjimo atvejai vartojant geriamojo amjodarono, kai vaistinio preparato vartojimo ir poveikio pasireiškimo laikas galimai sutapo. 7 atvejais kitų poveikį sukelti galėjusių veiksnių nenustatyta; 3 atvejais buvo teigiamas DC. Klinikinių tyrimų metu amjodarono gydytų pacientų grupėje buvo anoreksijos atvejų (EMIAT tyrimas). Apetito netekimas ir anoreksija nustatyti ir retrospektyvinio tyrimo metu.

Remiantis pateiktais duomenimis, „apetito sumažėjimas“ turi būti įtrauktas į amjodarono PCS, nurodant dažnį „nežinomas“.

Sunkios odos reakcijos, ypač toksinė epidermio nekrolizė (TEN) ir Stevens-Johnson sindromas (SJS) (visoms formoms)

Buvo 13 pūslinio dermatito atvejų, kai vaistinio preparato vartojimo ir poveikio pasireiškimo laikas galimai sutapo, tačiau kartu buvo vartojama įvairių vaistų (ypač vankomicinas, sulfametoksazolas/trimetoprimas, furozemidas), kurie taip pat galėjo sukelti tokį poveikį ir gali būti alternatyvi priežastis.

Buvo 6 daugiaformės eritemos (DE) atvejai, kai vaistinio preparato vartojimo ir poveikio pasireiškimo laikas galimai sutapo bei alternatyvių priežasčių nebuvo, ir 2 teigiamo DC atvejai, tačiau vaistinio preparato vartojimo nutraukimas buvo atliktas NRV gydymo laikotarpiu, todėl tai nebūtinai rodo poveikio ryšį su vaistiniu preparatu.

Buvo 12 SJS atvejų, iš jų viename buvo galimai teigiamas DC (buvo nutrauktas visų vaistinių preparatų vartojimas, todėl aiškiai priežastį nustatyti sunku) ir daugumoje atvejų buvo vartojama kitų poveikį sukelti galėjusių vaistinių preparatų.

Buvo 14 TEN atvejų, iš jų vienas buvo su teigiamu DC, vienu atveju poveikis atsinaujino netaikant gydymo, vienu atveju poveikis prasidėjo po amjodarono vartojimo nutraukimo ir mažiausiai 11 atvejų vartota kitų tokių poveikį sukelti galėjusių vaistinių preparatų, todėl aiškiai priežastį nustatyti sunku. Vis dėlto gauta duomenų, kad kitų vaistinių preparatų buvo vartojama ilgai ir tai didina tikimybę, kad poveikį sukėlė amjodaronas.

Duomenys yra gana riboti, tačiau atsižvelgiant į didelį mirtingumą ir tai, kad amjodarono vartojimo kaip poveikį sukėlusios priežasties paneigti negalima, šias reakcijas rekomenduojama įtraukti į abiejų formų PCS, nurodant dažnį „nežinomas“.

Reakcija į vaistinį preparatą su eozinofilija ir sisteminiais simptomais (DRESS) (visoms formoms)

Gauta pranešimų apie 13 atvejų, kartu buvo vartojama ir kitų poveikį sukelti galėjusių vaistinių preparatų, o kai kurių iš jų (pvz., alopurinolio, vankomicino) ryšys su DRESS pasireiškimu yra žinomas. Vis dėlto, remiantis vaistinio preparato vartojimo ir poveikio pasireiškimu laiko sutapimu ir atvejų aprašymais, amjodarono vartojimo kaip galimos tokio poveikio priežasties paneigti negalima, todėl nuspręsta DRESS įtraukti į abiejų formų PCS.

Pankreatitas

Iš viso išanalizuota 60 mediciniškai patvirtintų atvejų, 49 atvejai buvo vartojant geriamąjį amjodaroną. 25 atvejais vaistinio preparato vartojimo ir poveikio pasireiškimu laikas galimai sutapo, 3 atvejais buvo teigiamas RC. Be to, mokslinėje literatūroje pateikiami 6 pagrįsti gerai dokumentuoti atvejai ir 2015 m. kovo mėn. JAMA paskelbtas neseniai atliktas atvejo kontrolės tyrimas taip pat rodo galimą amjodarono vartojimo ir pankreatito ryšį (šansų santykis=1,53 (1,24-1,88)).

Atsižvelgdamas į turimus duomenis apie amjodaroną, PRAC mano, kad reikia padaryti šio įvertinimo priede išvardytų vaistinių preparatų, kurių sudėtyje yra amjodarono, informacijos pakeitimus.

Žmonėms skirtų vaistinių preparatų savitarpio pripažinimo ir decentralizuotos procedūrų koordinavimo grupė [CMD(h)] pritaria PRAC mokslinėms išvadoms.

Priežastys, dėl kurių rekomenduojama keisti registracijos pažymėjimo (-ų) sąlygas

Remdamasi mokslinėmis išvadomis dėl amjodarono, CMD(h) laikosi nuomonės, kad vaistinių preparatų, kurių sudėtyje yra veikliosios medžiagos amjodarono, naudos ir rizikos santykis yra palankus su sąlyga, kad bus įgyvendinti vaistinio preparato informacinių dokumentų pakeitimai.

CMD(h) nariai sutaria, kad vaistinių preparatų, kurie buvo vertinami šios bendros PASP vertinimo procedūros metu, registracijos pažymėjimo (-ų) sąlygas reikia keisti. Kadangi šiuo metu ES yra registruota daugiau vaistinių preparatų, kurių sudėtyje yra amjodarono, arba ateityje ES bus prašoma registruoti tokių vaistinių preparatų, CMD(h) rekomenduoja atitinkamai pakeisti tokių vaistinių preparatų registracijos pažymėjimų sąlygas

II priedas

**Pagal nacionalinę procedūrą registruoto (-ų) vaistinio (-ių) preparato (-ų)
informacinių dokumentų pakeitimai**

Pakeitimai, kuriuos reikia įtraukti į atitinkamus preparato charakteristikų santraukos skyrius

- 4.8 skyrius (visiems geriamiesiems vaistiniams preparatams, kurių sudėtyje yra amjodarono)

Toliau išvardytos nepageidaujamos reakcijos turi būti įtrauktos prie nurodytoms organų sistemų klasėms paminėtų nepageidaujamų reakcijų.

Imuninės sistemos sutrikimai

Nedažni: **Anafilaksinės reakcijos, anafilaksinis šokas**

Virškinimo trakto sutrikimai

Dažni: **Vidurių užkietėjimas**

Nedažni: **Burnos džiūvimas**

Nežinomas: **Pankreatitas (ūminis)**

Metabolizmo ir mitybos sutrikimai

Nežinomas: **Apetito sumažėjimas**

Nervų sistemos sutrikimai

Nežinomas: **Parkinsonizmas, parosmija**

Psichikos sutrikimai

Nežinomas: **Delyras (įskaitant sumišimą)**

Odos ir poodinio audinio sutrikimai

Dažni: **egzema**

Nežinomas: **sunkios odos reakcijos, pvz., toksinė epidermio nekrolizė (TEN), Stevens-Johnson sindromas (SJS), pūslinis dermatitas, reakcija į vaistinį preparatą su eozinofilija ir sisteminiais simptomais (DRESS)**

- 4.8 skyrius (visi į veną vartojami vaistiniai preparatai, kurių sudėtyje yra amjodarono)

Toliau išvardytos nepageidaujamos reakcijos turi būti įtrauktos prie nurodytoms organų sistemų klasėms paminėtų nepageidaujamų reakcijų.

Virškinimo trakto sutrikimai

Nežinomas: **Pankreatitas (ūminis)**

Psichikos sutrikimai

Nežinomas: **Delyras (įskaitant konfuziją)**

Odos ir poodinio audinio sutrikimai

Dažni: **egzema**

Nežinomas: sunkios odos reakcijos, pvz., toksinė epidermio nekrolizė (TEN), Stevens-Johnson sindromas (SJS), pūslinis dermatitas, reakcija į vaistinių preparatų su eozinofilija ir sisteminiais simptomais (DRESS)

Pakeitimai, kuriuos reikia įtraukti į atitinkamus pakuotės lapelio skyrius

Toliau išvardytos NRV turi būti įtrauktos į visų geriamųjų vaistinių preparatų, kurių sudėtyje yra amjodarono, pakuotės lapelio 4 skyrių.

Dažni (gali pasireikšti ne daugiau kaip 1 iš 10 žmonių):

Vidurių užkietėjimas.

Išbėrimas su niežuliu ir paraudimu (egzema).

Nedažni (gali pasireikšti ne daugiau kaip 1 iš 100 žmonių):

Burnos džiūvimas.

Dažnis nežinomas (negali būti įvertintas pagal turimus duomenis):

Sunkios alerginės reakcijos (anafilaksinė reakcija, anafilaksinis šokas); staigus kasos uždegimas (pankreatitas (ūminis)); apetito sumažėjimas; neįprasti raumenų judesiai, stingulys, drebulys ir neramumas (parkinsonizmas); nenormalus uoslės pojūtis (parosmija); minčių susipainiojimas (delyras); gyvybei pavojingos odos reakcijos, kurioms būdingi išbėrimai, pūslės, odos lupimasis ir skausmas (toksinė epidermio nekrolizė (TEN), Stevens-Johnson sindromas (SJS), pūslinis dermatitas, reakcija į vaistą su eozinofilija ir sisteminiais simptomais (DRESS)).

Toliau išvardytos NRV turi būti įtrauktos į visų į veną vartojamų vaistinių preparatų, kurių sudėtyje yra amjodarono, pakuotės lapelio 4 skyrių.

Dažni (gali pasireikšti ne daugiau kaip 1 iš 10 žmonių):

Išbėrimas su niežuliu ir paraudimu (egzema).

Dažnis nežinomas (negali būti įvertintas pagal turimus duomenis):

Staugus kasos uždegimas (pankreatitas (ūminis)); minčių susipainiojimas (delyras); gyvybei pavojingos odos reakcijos, kurioms būdingi išbėrimai, pūslės, odos lupimasis ir skausmas (toksinė epidermio nekrolizė (TEN), Stevens-Johnson sindromas (SJS), pūslinis dermatitas, reakcija į vaistą su eozinofilija ir sisteminiais simptomais (DRESS)).

III priedas

Šio sutarimo įgyvendinimo tvarkaraštis

Šio sutario įgyvendinimo tvarkaraštis

Sutarimo priėmimas <i>CMD(h)</i>	Liepos mėn. <i>CMD(h)</i> posėdis
Sutarimo priedų vertimų perdavimas nacionalinėms kompetentingoms institucijoms	2015 m. rugsėjo 5 d.
Sutarimo įgyvendinimas valstybėse narėse (registruotojas pateikia paraišką keisti registracijos pažymėjimo sąlygas)	2015 m. lapkričio 4 d.

I pielikums

Zinātniskie secinājumi un reģistrācijas nosacījumu izmaiņu pamatojums

Zinātniskie secinājumi

Ņemot vērā Farmakovigilances riska vērtēšanas komitejas (*Pharmacovigilance Risk Assessment Committee – PRAC*) novērtējuma ziņojumu par amiodarona periodiski atjaunojamiem drošuma ziņojumiem (PADZ), zinātniskie secinājumi ir šādi.

Anafilakse/anafilaktoīdas reakcijas (tikai perorāli lietojamām zāļu formām)

Izskatīti 270 spontānie ziņojumi par anafilaksi – 21 gadījumā nebija citu izskaidrojumu, bet 4 gadījumos traucējumi radās aptuveni amiodarona lietošanas laikā, turklāt tika novērota pozitīva reakcija uz amiodarona atcelšanu. Vienā no šiem gadījumiem alergoloģiskā IgE testa rezultāti bija specifiski pozitīvi attiecībā uz amiodaronu. Zināms, ka pēc amiodarona lietošanas ir ziņots par anafilaksi, arī anafilaktisku šoku (avots – *Micromedex*). Informācija par anafilaktisku šoku jau ir iekļauta intravenozi (i.v.) ievadāmo amiodaronu saturošo zāļu aprakstā (ZA) ļoti reti novērojamo blakusparādību sarakstā.

Pamatojoties uz iesniegtajiem datiem, visu amiodaronu saturošo tablešu ZA 4.8. apakšpunkts jāpapildina, norādot blakusparādību “anafilaktiskais šoks” ar sastopamības biežumu “nav zināmi”.

Parkinsonisma simptomi (tikai perorāli lietojamām zāļu formām)

Pavisam izskatīti 44 spontāni ziņojumi par parkinsonismu vai ar to saistītiem simptomiem. 27 no šiem gadījumiem bijuši pēc perorālas amiodarona zāļu formas lietošanas. Septiņos gadījumos bija iespējama laika sakritība, un netika atrasts cits iemesls, bet 26 gadījumos bija iespējama laika sakritība, tomēr saistīto patoloģiju dēļ ir iespējami arī citi izskaidrojumi.

Zinātniskajā literatūrā ir divas publikācijas par šo sakarību, un vairākās grāmatās (*Martindale, Meyler's* un *Micromedex*) minēts, ka saistībā ar amiodarona terapiju ir ziņots par parkinsonisku trīci, ataksiju, akinēziju un bradikinēziju.

Pamatojoties uz iesniegtajiem pierādījumiem tam, ka ir iespējama cēloņsakarība ar amiodarona lietošanu, un pasaules zinātniskajā literatūrā pieejamajiem ziņojumiem, kā arī galvenajās farmakovigilances grāmatās minēto, visu amiodaronu saturošo tablešu ZA 4.8. apakšpunkts jāpapildina, norādot blakusparādību “parkinsonisms” ar sastopamības biežumu “nav zināmi”.

Parosmija jeb ožas sajūtas anomālijas (tikai perorāli lietojamām zāļu formām)

Pavisam izskatīti 20 gadījumi – vienā gadījumā pēc zāļu atkārtotas lietošanas tika novērota traucējuma atkārtotāšanās, un 14 gadījumos tika uzskatīts, ka ir iespējama laika sakritība. Divās publikācijās ziņots par amiodarona lietošanas saistību ar ožas sajūtas pārmaiņām. Pēc viena ASV notikuša retrospektīva pētījuma ziņots, ka ožas sajūtas pārmaiņas bijušas 1–3 % ar perorālajām amiodarona zāļu formām ārstēto pacientu.

Pamatojoties uz iesniegtajiem datiem, visu amiodaronu tablešu ZA 4.8. apakšpunkts jāpapildina, norādot blakusparādību “parosmija” ar sastopamības biežumu “nav zināmi”.

Apjukums/delīrijs (visām zāļu formām)

Ziņots par 97 gadījumiem, un četros no šiem gadījumiem ziņots par traucējuma atjaunošanos pēc atkārtotas amiodarona iedarbības, 29 gadījumos ziņots par traucējuma rašanos aptuveni amiodarona lietošanas laikā un labvēlīgu reakciju uz amiodarona lietošanas pārtraukšanu, un septiņos gadījumos ziņots par laika sakritību. Apjukums/delīrijs minēts dažādās tādās grāmatās kā (*Martindale, Meyler's* un *Micromedex*), tomēr bioloģiska cēloņsakarība nav konstatēta.

Pamatojoties uz iesniegtajiem datiem, visu amiodaronu saturošo zāļu ZA 4.8. apakšpunkts jāpapildina, norādot blakusparādību “apjukums/delīrijs” ar sastopamības biežumu “nav zināmi”.

Aizcietējums (tikai tabletēm)

Izskatīti 67 aizcietējuma gadījumi, un 40 no šiem gadījumiem tika novēroti pēc perorālas amiodarona lietošanas, turklāt 10 gadījumos netika atrasts cits izskaidrojums un tika novērota pozitīva reakcija uz amiodarona lietošanas atcelšanu. Divos klīniskajos pētījumos amiodarona grupās par aizcietējumu ziņots "neproporcionāli": pētījumā "European Myocardial Infarction Amiodarone Trial" (EMIAT) aizcietējumu novēroja 0,50 % placebo saņēmušo pacientu salīdzinājumā ar 1,08 % pacientu, kuri tika ārstēti ar amiodaronu, bet pētījumā DIONYSOS aizcietējumu novēroja 0,8 % ar dronedaronu ārstēto un 4,7 % ar amiodaronu ārstēto pacientu.

Pamatojoties uz iesniegtajiem datiem, amiodaronu saturošo perorālo zāļu formu apraksta 4.8. apakšpunkts jāpapildina, norādot blakusparādību "aizcietējums".

Mutes sausums (tikai tabletēm)

Izskatīti 29 spontāni ziņojumi, un deviņos no šiem gadījumiem konstatēta iespējama saistība ar amiodarona lietošanu. Arī pētījumā EMIAT novērots, ka amiodarona grupā mutes sausuma gadījumu skaits bija lielāks nekā placebo grupā (0,81 % jeb $n = 6$ pret 0,13 % jeb $n = 1$).

Nemot vērā šos datus, visu amiodaronu saturošo perorālo zāļu apraksta 4.8. apakšpunkts jāpapildina, norādot blakusparādību "mutes sausums". Sastopamības biežums jānorāda, pamatojoties uz klīniskajos pētījumos iegūtajiem datiem, un tas nozīmē, ka piemērots sastopamības biežuma apzīmējums ir "retāk".

Ekzēma (visām zāļu formām)

Pēcreģistrācijas periodā izskatīts 41 ar amiodarona lietošanu iespējami saistīts ziņojums. Pētījumā DIONYSOS abās grupās novērotā dermatīta un ekzēmas kopējā sastopamība bija 1,6 %.

Pamatojoties uz klīniskajos pētījumos novēroto sastopamību un to, ka ekzēma jau minēta starp tās pašas terapeitiskās grupas zāļu (dronedarona) izraisītajām blakusparādībām, kā arī to, ka pēcreģistrācijas periodā saņemts 41 ziņojums par iespējamu ekzēmas saistību ar amiodarona lietošanu, visu amiodaronu saturošo zāļu apraksta 4.8. apakšpunkts jāpapildina, norādot blakusparādību "ekzēma" ar sastopamības biežumu "bieži".

Samazināta ēstgriba

Izskatīti 154 gadījumi, kad aptuveni vienlaikus ar amiodarona perorālu lietošanu pacientiem bijusi vājāka ēstgriba. Septiņos gadījumos netika konstatēti veicinoši faktori, bet 3 gadījumos novērota pozitīva reakcija uz amiodarona lietošanas atcelšanu. Klīniskajā pētījumā EMIAT ar amiodaronu ārstētajā grupā novērota anoreksija. Ēstgribas zudums un anoreksija novērota arī retrospektīvā pētījumā.

Pamatojoties uz iesniegtajiem datiem, amiodarona zāļu apraksts jāpapildina, norādot blakusparādību "samazināta ēstgriba" ar sastopamības biežumu "nav zināmi".

Smagas ādas reakcijas, īpaši toksiska epidermas nekrolīze (TEN) un Stīvensa-Džonsona sindroms (SDŽS) (visām zāļu formām)

Ziņots par 13 bulloza dermatīta gadījumiem, kad bijis pamats domāt par laika sakritību, tomēr šajos gadījumos vienlaikus lietotas vairākas zāles (īpaši vankomicīns, sulfametoksazols/trimetoprimis, furosemīds), ar kuru lietošanu arī varētu būt izskaidrojams bullozais dermatīts.

Ziņots par 6 multiformās eritēmas gadījumiem, kad bijis pamats domāt par laika sakritību, un nav bijis cita izskaidrojuma, turklāt 2 gadījumos novērota pozitīva reakcija uz amiodarona lietošanas atcelšanu. Tomēr šie gadījumi tika novēroti, novēršot blakusparādības, un lietošanas pārtraukšana nevar tikt pilnībā saistīta ar kādu konkrētu zāļu lietošanas pārtraukšanu.

Bijuši 12 SDŽS gadījumi, no kuriem viens potenciāli pozitīvs uz amiodarona atcelšanu, un vairumā šo SDŽS gadījumu varētu būt izraisījušas arī vienlaikus lietotas zāles (tā kā tika pārtraukta visu zāļu lietošana, ir grūti precīzi noteikt cēloņsakarību).

Bijuši 14 TEN gadījumi, no kuriem vienā novērota pozitīva reakcija uz amiodarona atcelšanu, viens TEN recidīvs, kad amiodarons netika lietots, vienā gadījumā TEN sākās pēc amiodarona lietošanas pārtraukšanas, un vismaz 11 gadījumos cēloņsakarības noteikšanu apgrūtināja vienlaikus lietotas zāles, kas arī varēja būt izraisījušas TEN. Tomēr visas pārējās zāles bija lietotas ilgstoši, un tas liecina par labu viedoklim, ka iepriekšminētajos gadījumos TEN izraisītājs bija tieši amiodarons.

Datu apjoms ir diezgan neliels, tomēr, ņemot vērā to, ka ir liela nāves gadījumu sastopamība un nav iespējams izslēgt cēloņsakarību ar amiodarona lietošanu, ieteicams papildināt abu zāļu formu aprakstus ar informāciju par šīm blakusparādībām, norādot sastopamības biežumu "nav zināmi".

Zāļu izraisīta reakcija kopā ar eozinofiliju un sistēmiskiem simptomiem (*DRESS - Drug reaction with Eosinophilia and Systemic Symptoms*) (visām zāļu formām)

Visos 13 ziņojumu gadījumos vienlaikus tika lietotas dažas zāles (piemēram, allopurinols, vankomicīns), kuru lietošana var būt saistīta ar *DRESS*. Tomēr, pamatojoties uz notikumu hronoloģiju un gadījuma aprakstu, nav iespējams noliegt iespējamu cēloņsakarību, tādēļ ir saskaņota *DRESS* iekļaušana abu zāļu formu aprakstos blakusparādību sarakstā.

Pankreatīts

Kopumā analizēti 60 klīniski apstiprināti pankreatīta gadījumi, un 49 no šiem gadījumiem ziņots par perorālu amiodarona lietošanu. 25 gadījumos bija pamats domāt par laika sakritību, un 3 gadījumos novērota pozitīva reakcija uz amiodarona atcelšanu. Turklāt literatūrā un *JAMA* 2015. gada martā publicētā nesen veiktā gadījumu kontroles pētījumā ziņots par 6 pietiekami dokumentētiem gadījumiem, kad bijusi iespējama saistība starp amiodarona lietošanu un pankreatītu (RA = 1,53, 95 % TI 1,24–1,88).

Tādēļ, ņemot vērā pieejamos datus par amiodaronu, *PRAC* uzskata, ka ir nepieciešamas izmaiņas šī novērtējuma ziņojuma pielikumā uzskaitīto amiodaronu saturošo zāļu informācijā.

CMDh piekrīt *PRAC* zinātniskajiem secinājumiem.

Ieteikto reģistrācijas nosacījumu izmaiņu pamatojums

Pamatojoties uz zinātniskajiem secinājumiem par amiodaronu, *CMDh* uzskata, ka ieguvuma un riska līdzsvars zālēm, kas satur aktīvo vielu amiodaronu, ir labvēlīgs, ja tiek veiktas ieteiktās izmaiņas zāļu informācijā.

CMDh ir vienojusies par nostāju, ka šī PADZ vienotā novērtējuma ietvaros ir jāmaina zāļu reģistrācijas nosacījumi. Tā kā ES pašlaik ir reģistrētas arī citas zāles, kas satur amiodaronu, vai tādas tiks reģistrētas nākotnē, *CMDh* iesaka attiecīgi mainīt arī šo zāļu reģistrācijas nosacījumus.

II pielikums

Grozījumi nacionāli reģistrēto zāļu informācijā

Izmaiņas, kas jāveic atbilstošajos zāļu apraksta apakšpunktos

- 4.8. apakšpunkts (visas perorālās amiodaronu saturošās zāļu formas)

Nevēlamo blakusparādību saraksts atbilstoši orgānu sistēmām un grupām jāpapildina ar tālāk minētajām nevēlamajām blakusparādībām.

Imūnās sistēmas traucējumi

Nav zināmi: **anafilaktiskas reakcijas (arī anafilaktisks šoks)**

Kuņģa-zarnu trakta traucējumi

Bieži: **aizcietējums**

Retāk: **mutes sausums**

Nav zināmi: **akūts pankreatīts**

Vielmaiņas un uztures traucējumi

Nav zināms: **samazināta ēstgriba**

Nervu sistēmas traucējumi

Nav zināmi: **parkinsonisms, parosmija**

Psihiskie traucējumi

Nav zināmi: **delīrijs (arī apjukums)**

Ādas un zemādas audu bojājumi

Bieži: **ekzēma**

Nav zināmi: **smagas ādas reakcijas, piemēram, toksiska epidermas nekrolīze (TEN), Stīvensa-Džonsona sindroms (SDŽS), bullozs dermatīts, zāļu izraisīta reakcija ar eozinofiliju un sistēmiskiem simptomiem (DRESS- Drug reaction with Eosinophilia and Systemic Symptoms)**

- 4.8. apakšpunkts (visas i.v. ievadāmās amiodaronu saturošās zāles)

Nevēlamo blakusparādību saraksts atbilstoši orgānu sistēmām un grupām ir jāpapildina ar tālāk minētajām nevēlamajām blakusparādībām.

Kuņģa-zarnu trakta traucējumi

Nav zināmi: **akūts pankreatīts**

Psihiskie traucējumi

Nav zināms: **delīrijs (arī apjukums)**

Ādas un zemādas audu bojājumi

Bieži: **ekzēma**

Nav zināmi: **smagas ādas reakcijas, piemēram, toksiska epidermas nekrolīze (TEN), Stīvensa-Džonsona sindroms (SDŽS), bullozs dermatīts, zāļu izraisīta reakcija ar eozinofiliju un sistēmiskiem simptomiem (DRESS -Drug reaction with Eosinophilia and Systemic Symptoms)**

Atbilstošajos lietošanas instrukcijas punktos ieviešamās izmaiņas

Visu amiodaronu saturošo perorālo zāļu lietošanas instrukcijas 4. punkts jāpapildina, norādot tālāk minētās nevēlamās blakusparādības.

Bieži (var rasties ne vairāk kā 1 no katriem 10 cilvēkiem):

aizcietējums;

niezoši, sarkani izsitumi (ekzēma).

Retāk (var rasties ne vairāk kā 1 no katriem 100 cilvēkiem):

mutes sausums.

Nav zināmi (biežumu nevar noteikt pēc pieejamiem datiem):

smaga alerģiska reakcija (anafilaktiska reakcija, anafilaktisks šoks), pēkšns aizkuņģa dziedzera iekaisums (akūts pankreatīts), samazināta ēstgriba, neparastas muskuļu kustības, stīvums, trīce un nemiers (parkinsonisms), ožas sajūtas anomālijas (parosmija), apjukums (delīrijs), dzīvībai bīstamas ādas reakcijas, kas raksturīgas ar izsitumiem, pūslīšiem uz ādas, ādas lobīšanos un sāpēm (toksiska epidermas nekrolīze (TEN), Stīvensa-Džonsona sindroms (SDŽS), bullozs dermatīts, zāļu izraisīta reakcija ar eozinofiliju un sistēmiskiem simptomiem (DRESS-Drug reaction with Eosinophilia and Systemic Symptoms).

Visu amiodaronu saturošo i.v. ievadāmo zāļu lietošanas instrukcijas 4. punkts jāpapildina, norādot tālāk minētās nevēlamās blakusparādības.

Bieži (var rasties ne vairāk kā 1 no katriem 10 cilvēkiem):

niezoši, sarkani izsitumi (ekzēma).

Nav zināmi (biežumu nevar noteikt pēc pieejamiem datiem):

pēkšns aizkuņģa dziedzera iekaisums (akūts pankreatīts), apjukums (delīrijs), dzīvībai bīstamas ādas reakcijas, kas raksturīgas ar izsitumiem, pūslīšiem uz ādas, ādas lobīšanos un sāpēm (toksiska epidermas nekrolīze (TEN), Stīvensa-Džonsona sindroms (SDŽS), bullozs dermatīts, zāļu izraisīta reakcija ar eozinofiliju un sistēmiskiem simptomiem (DRESS - Drug reaction with Eosinophilia and Systemic Symptoms).

III pielikums

Viedokļa pieņemšanas laika grafiks

Vienošanās ieviešanas laika grafiks

<i>CMDh</i> vienošanās pieņemšana:	<i>CMDh</i> jūlija sanāksmes laikā
Vienošanās pielikumu tulkojumu nodošana nacionālajām kompetentajām iestādēm:	2015. gada 5. septembris
Vienošanās ieviešana dalībvalstīs (laiks, kad reģistrācijas apliecības īpašniekam jāiesniedz izmaiņas):	2015. gada 4. novembris

Anness I

Konkluzjonijiet xjentifiċi u raġunijiet għal varjazzjoni għat-termini tal-awtorizzazzjonijiet għat-tqeghid fis-suq

Konklużjonijiet xjentifiċi

Meta jiġi kkunsidrat ir-Rapport ta' Valutazzjoni tal-PRAC dwar il-PSURs għal amiodarone, il-konklużjonijiet xjentifiċi huma kif ġej:

Anafilassi/reazzjoni anafilattojda (formulazzjoni orali biss)

Ġew riveduti 270 każ spontanju ta' anafilassi: 21 każ fejn ma jeżistux spjegazzjonijiet alternattivi u 4 b'kumpatibilità maż-żmien biex bdew (TTO - *time to onset*) u li biċ-ċalling imneħhi (DC - *de-challenge*) taw riżultat pożittiv, li minnhom kien hemm każ 1 b'test allergoloġiku speċifiku għall-IgE b'riżultat pożittiv għal amiodarone. Huwa magħruf li giet irrappurtata anafilassi, inkluż xokk anafilattiku, bl-użu ta' amiodarone (sors: Micromedex). Xokk anafilattiku huwa mniżżel diġà bħala reazzjoni avversa rari ħafna għall-medicina (ADR - *adverse drug reaction*) fis-Sommarju tal-Karatteristiċi tal-Prodott (SmPC - *Summary of Product Characteristics*) tal-prodotti li fihom amiodarone li jingħataw fil-vini (IV - *intravenous*).

Abbażi tad-dejta ppreżentata xokk anafilattiku għandu jiżdied fis-sezzjoni 4.8 tal-SmPC tal-pilloli kollha li fihom amiodarone bil-frekwenza "mhix magħrufa".

Sintomi ta' parkinsoniżmu (il-formulazzjonijiet orali biss)

Ġew riveduti total ta' 44 każ li rrappurtaw Parkinsoniżmu jew sintomi assoċjati miegħu; 27 minn dawn il-każijiet kienu bil-formulazzjoni orali. F'7 każijiet il-kronoloġija hija possibbli u ma nstabet l-ebda alternattiva, u f'26 każ il-kronoloġija hija possibbli, madankollu kondizzjonijiet assoċjati jistgħu jipprovdu spjegazzjonijiet alternattivi.

Fil-pubblikazzjonijiet xjentifiċi hemm żewġ artikli rilevanti dwar din ir-rabta u f'diversi kotba standard għall-istudju (Martindale, Meyler's u Micromedex) hemm imsemmi li kienu irrappurtati roġha parkinsonjana, ataksja u akinesja u bradikinesja b'terapija b'amiodarone.

Abbażi tax-xhieda ppreżentata fejn jista' jkun possibbli s-sehem ta' amiodarone bħala l-kawża u r-rapporti fil-pubblikazzjonijiet xjentifiċi minn madwar id-dinja u fil-kotba prinċipali standard użati għall-istudju dwar farmakovigilanza, "Parkinsoniżmu" għandu jiżdied fis-sezzjoni 4.8 tal-SmPC tal-pilloli kollha ta' amiodarone bil-frekwenza "mhix magħrufa".

Parosmija (sens ta' xamm mhux normali) (formulazzjoni orali biss)

Ġew riveduti total ta' 20 każ: wiehed li ta riżultat pożittiv b'ċalling mill-ġdid (RC - *re-challenge*) u 14 fejn il-kronoloġija kienet meqjusa possibbli. Żewġ publikazzjonijiet irrappurtaw rabta bejn amiodarone u bidliet fix-xamm. Fi studju wiehed retrospettiv fl-Istati Uniti, sens ta' xamm mhux normali ġie rrappurtat f'1-3% tal-pazjenti ttrattati b'amiodarone orali.

Abbażi tax-xhieda ppreżentata "parosmija" għanda tiżdied fis-sezzjoni 4.8 tal-SmPCs tal-pilloli kollha ta' amiodarone bil-frekwenza "mhix magħrufa".

Konfużjoni/delirju (il-formulazzjonijiet kollha)

Intlaqgħu sebgħa u disgħin (97) każ li minnhom erbgħa rrappurtaw riżultat pożittiv għal RC, 29 każ b'TTO kumpatibbli u DC, u 7 każijiet bi kronoloġija kumpatibbli. Konfużjoni/delirju huma msemmija f'diversi kotba standard użati għall-istudju bħal (Martindale, Meyler's u Micromedex), madankollu, ma giet identifikata l-ebda plawsibilità bijoloġika.

Abbażi tax-xhieda ppreżentata konfużjoni/delirju għandhom jiżdiedu fis-sezzjoni 4.8 tal-SmPCs tal-prodotti kollha li fihom amiodarone bil-frekwenza "mhix magħrufa".

Stitikezza (il-pillola biss)

Ġew riveduti sebgħa u sittin (67) każ ta' stitikezza, li minnhom 40 seħħew b'amiodarone orali; 10 każijiet mingħajr l-ebda spjegazzjoni alternattiva u b'riżultat pożittiv għal DC. F'2 provi kliniċi 'stitikezza' giet irrappurtata b'mod sproporzjonat fil-grupp ta' amiodarone: fil-Prova Ewropea ta' Amiodarone f'Infart Mijokardijaku (EMIAT - *European Myocardial Infarction Amiodarone Trial*), stitikezza kienet osservata f'0.50% bi placebo meta mqabbla ma' 1.08% b'amiodarone, u fil-prova DIONYSIS, stitikezza kienet osservata f'0.8% bi dronedarone u 4.7% b'amiodarone.

Abbażi tax-xhieda ppreżentata, "stitikezza" għandha tiżdied fis-sezzjoni 4.8 tal-SmPC ta' prodotti orali li fihom amiodarone.

Ħalq xott (il-pillola biss)

Ġew riveduti disgħa u għoxrin (29) rapport spontanju, li minnhom 9 każijiet urew assoċjazzjoni possibbli mal-medicina. Il-prova klinika EMIAT uriet ukoll numru akbar ta' avvenimenti fil-grupp ta' amiodarone vs. placebo (0.81% (n=6) versus 0.13% (n=1)).

Abbażi ta' din ix-xhieda, "ħalq xott" għandu jiżdied fis-sezzjoni 4.8 tal-prodotti orali kollha li fihom amiodarone. Il-frekwenza għandha tiġi bbażata fuq id-dejta provduta minn provi kliniċi, li jfisser li l-frekwenza "mhix komuni" hija xierqa.

Ekkżema (il-formulazzjonijiet kollha)

Ġew riveduti wieħed u erbgħin (41) rapport ta' wara t-tqegħid fis-suq bil-possibiltà ta' assoċjazzjoni. Fil-prova DIONYSOS ġew irrappurtati dermatite u ekkżema b'incidenza totali ta' 1.6% fiż-żewġ gruppi.

Abbażi tal-incidenza rrappurtata minn provi kliniċi u l-fatt li l-ekkkżema hija diġà mniżżla għal membru tal-istess klassi (dronedarone), flimkien mal-preżenza ta' 41 rapport ta' wara t-tqegħid fis-suq bil-possibiltà ta' assoċjazzjoni, "ekkkżema" għandha tiżdied fis-sezzjoni 4.8 tal-prodotti kollha li fihom amiodarone bil-frekwenza "komuni".

Nuqqas t'aptit

Ġew riveduti mija u erbgħa u ħamsin (154) każ ta' nuqqas t'aptit b'amiodarone orali bi kronoloġija possibbli. F'7 każijiet, ma nstabu l-ebda fatturi li jifxlu; 3 b'riżultat pożittiv għal DC. Anoreksja giet osservata fi provi kliniċi fil-grupp ittrattat b'amiodarone (studju EMIAT). Telf t'aptit u anoreksja ġew osservati wkoll fi studju retrospettiv.

Abbażi tad-dejta ppreżentata "nuqqas t'aptit" għandu jiżdied fl-SmPC ta' amiodarone taħt frekwenza "mhix magħrufa".

Reazzjonijiet severi fil-ġilda b'mod partikolari nekroliżi tossika tal-epidermide (TEN - *toxic epidermal necrolysis*) u Sindrom ta' Stevens Johnson (SJS - *Stevens Johnson Syndrome*) (il-formulazzjonijiet kollha)

Għal Dermatite bl-Infafet hemm 13-il każ bi kronoloġija suġġestiva madankollu l-każijiet fihom ħafna medicini mogħtija flimkien miegħu u ssuspettati wkoll li jistgħu jipprovdu spjegazzjonijiet alternattivi (speċjalment vancomycin, sulfamethoxazole/trimethoprim, furosemide).

Għal erythema multiforme (EM - *erythema multiforme*), kien hemm 6 każijiet bi kronoloġija suġġestiva, nuqqas ta' spjegazzjonijiet alternattivi u 2 riżultati pożittivi għal DC, madankollu dawn seħħew waqt it-trattament għall-ADR u n-nuqqas ta' calling ma jistax jiġi kompletament attribwit għall-medicina.

Għal SJS, kien hemm 12-il każ li minnhom kien hemm riżultat wieħed possibbli pożittiv għal DC (minħabba li twaqqfu l-medicini kollha, diffiċli tkun ċert x'kienet il-kawża) u l-maġġoranza tal-każijiet kienu mifxula b'medicini oħra ssuspettati wkoll.

Għal TEN, kien hemm 14-il każ li minnhom kien hemm każ wieħed ta' riżultat pożittiv b'DC, rikorrenza waħda fin-nuqqas ta' trattament, każ wieħed beda wara li twaqqaf amiodarone u f'mill-inqas 11-il każ mediċini oħra susspettati wkoll kkomplikaw l-attribuzzjoni tal-kawża. Madankollu jidher li l-mediċini l-oħra kienu qed jintużaw b'mod kroniku, li jiffavorixxi s-sehem ta' amiodarone li jikkawża dan.

Ix-xhieda hija pjuttost limitata, madankollu meta wieħed iqis ir-rata għolja ta' fatalità u li s-sehem ta' amiodarone li jikkawża dan ma jistax jiġi eskluż, hija rrakkomandata ż-żieda ta' dawn ir-reazzjonijiet fl-SmPC taż-żewġ formulazzjonijiet, taħt il-frekwenza "mhix magħrufa".

Reazzjoni għall-mediċina b'Eosinofilja u Sintomi Sistemici (DRESS - *Drug reaction with Eosinophilia and Systemic Symptoms*) (il-formulazzjonijiet kollha)

It-13-il każ milqugh għandhom mediċini oħra ssuspettati wkoll xi wħud minnhom magħrufa li huma assoċjati ma' DRESS (eż. allopurinol, vancomycin). Madankollu, abbażi tal-kronoloġija u d-deskrizzjoni tal-każ mhuwiex possibbli li wieħed jiċċad il-possibbiltà tal-kawża ta' dan u għalhekk hemm qbil dwar l-inkluzjoni ta' DRESS fl-SmPC taż-żewġ formulazzjonijiet.

Pankreatite

Ġew analizzati total ta' 60 każ ikkonfermat b'mod mediku, 49 irrapportati b'amiodarone orali. 25 bi kronoloġija sugġestiva u 3 għandhom riżultat pożittiv għal RC. Barra dan, 6 każijiet iddokumentati b'livell pjuttost tajjeb ġew irrapportati f'publikazzjonijiet xjentifiċi u studju riċenti ta' każijiet u kontrolli ippublikat f'JAMA f'Marzu 2015 ukoll wera assoċjazzjoni possibbli bejn amiodarone u pankreatite (OR=1.53 (1.24-1.88)).

Għalhekk, skont id-dejta disponibbli dwar amiodarone, il-PRAC ikkunsidra li l-bidliet fl-informazzjoni tal-prodott elenkati fl-anness ta' dan ir-rapport ta' valutazzjoni għall-prodotti mediċinali li fihom amiodarone kienu ġġustifikati.

Is-CMDh jaqbel mal-konkluzjonijiet xjentifiċi magħmula mill-PRAC.

Raġunijiet li jirrakomandaw il-varjazzjoni għat-termeni tal-Awtorizzazzjoni(jiet) għat-Tqegħid fis-Suq

Abbażi tal-konkluzjonijiet xjentifiċi għal amiodarone is CMDh huwa tal-opinjoni li l-bilanċ bejn il-benefiċċju u r-riskju tal-prodotti mediċinali li fihom is-sustanza attiva amiodarone huwa favorevoli soġġett għall-bidliet proposti fl-informazzjoni tal-prodott.

Is-CMDh waqsal għall-pożizzjoni li l-awtorizzazzjonijiet għat-tqegħid fis-suq tal-prodotti fl-ambitu ta' din il-valutazzjoni waħda tal-PSUR għandhom jiġu varjati. Tant li għal prodotti mediċinali oħra li fihom amiodarone attwalment awtorizzati fl-UE jew li huma sugġetti għal proċeduri ta' awtorizzazzjoni fil-futur fl-UE, is-CMDh jirrakkomanda li awtorizzazzjonijiet għat-tqegħid fis-suq bħal dawn jiġu varjati skont dan.

Anness II

**Emendi fl-informazzjoni tal-prodott tal-prodotti mediċinali awtorizzati
b'mod nazzjonali**

Emendi li għandhom jiġu inklużi fis-sezzjonijiet rilevanti tas-Sommarju tal-Karatteristiċi tal-Prodott

- Sezzjoni 4.8 (il-prodotti orali kollha li fihom amiodarone)

Ir-reazzjonijiet avversi li ġejjin għandhom jiżdiedu taħt I-SOCs elenkati u mal-lista ta':

Disturbi fis-sistema immuni

Mhux magħruf: **Reazzjoni anafilattika, xokk anafilattiku**

Disturbi gastrointestinali:

Komuni: **Stitikezza**

Mhux komuni: **Halq xott**

Mhux magħruf: **Pankreatite (akuta)**

Disturbi fil-metaboliżmu u n-nutrizzjoni

Mhux magħruf: **Nuqqas t'aptit**

Disturbi fis-sistema nervuża:

Mhux magħruf: **Parkinsoniżmu, parosmija**

Disturbi psikjatriċi:

Mhux magħruf: **Delirju (inkluż konfużjoni)**

Disturbi fil-ġilda u fit-tessuti ta' taħt il-ġilda

Komuni: **ekżema**

Mhux magħruf: **reazzjonijiet severi fil-ġilda bħal nekroliżi tossika tal-epidermide (TEN - toxic epidermal necrolysis), Sindrom ta' Stevens- Johnson (SJS - Stevens- Johnson syndrome), dermatite bl-infafet, Reazzjoni għall-medicina b'eosinofilja u sintomi sistemici (DRESS - Drug reaction with eosinophilia and systematic symptoms).**

- Sezzjoni 4.8 (il-prodotti kollha li fihom amiodarone IV)

Ir-reazzjonijiet avversi li ġejjin għandhom jiżdiedu taħt I-SOCs elenkati u mal-lista ta':

Disturbi gastrointestinali:

Mhux magħruf: **Pankreatite (akuta)**

Disturbi psikjatriċi:

Mhux magħruf: **Delirju (inkluż konfużjoni)**

Disturbi fil-ġilda u fit-tessuti ta' taħt il-ġilda:

Komuni: **ekżema**

Mhux magħruf: **reazzjonijiet severi fil-ġilda bħal nekroliżi tossika tal-epidermide (TEN - toxic epidermal necrolysis)/Sindrom ta' Stevens- Johnson (SJS - Stevens- Johnson syndrome),**

dermatite bl-inafet u Reazzjoni għall-medicina b'eosinofilja u sintomi sistemici (DRESS - Drug reaction with eosinophilia and systematic symptoms).

Emendi li għandhom jiġu inklużi fis-sezzjonijiet rilevanti tal-Fuljett ta' Tagħrif

L-ADRs li jmiss għandhom jiżdiedu fis-sezzjoni 4 tal-fuljett ta' tagħrif tal-prodotti kollha li fihom amiodarone orali:

Komuni (jistgħu jaffettwaw persuna 1 minn kull 10):

Stitkezza.

Raxx bil-ħakk, aħmar (ekżema)

Mhux komuni (jistgħu jaffettwaw persuna 1 minn kull 100):

Ħalq xott.

Mhix magħrufa (il-frekwenza ma tistax tiġi stmata mid-dejta disponibbli):

Reazzjoni allergika severa (reazzjoni anafilattika, xokk anafilattiku); infjammazzjoni f'daqqa waħda tal-frixa (pankreatite (akuta)); nuqqas t'aptit; movimenti mhux tas-soltu fil-muskoli, ebusija, roġha u irrikwitezza (parkinsoniżmu); sens tax-xamm mhux normali (parosmija); konfużjoni (delirju); reazzjonijiet fil-ġilda ta' theddida għall-ħajja ikkaratterizzati minn raxx, infafet, taqxir tal-ġilda u uġiġħ (nekroliżi tossika tal-epidermide (TEN - toxic epidermal necrolysis), sindrom ta' Stevens- Johnson (SJS - Stevens- Johnson syndrome), dermatite bl-inafet, Reazzjoni għall-medicina b'eosinofilja u sintomi sistemici (DRESS - Drug reaction with eosinophilia and systematic symptoms).

L-ADRs li ġejjin għandhom jiżdiedu fis-sezzjoni 4 tal-fuljett ta' tagħrif tal-prodotti kollha li fihom amiodarone IV:

Komuni (jistgħu jaffettwaw sa persuna 1 minn kull 10):

Raxx bil-ħakk, aħmar (ekżema)

Mhix magħrufa (il-frekwenza ma tistax tiġi stmata mid-dejta disponibbli):

Infjammazzjoni f'daqqa waħda tal-frixa (pankreatite (akuta)); konfużjoni (delirju); reazzjonijiet fil-ġilda ta' theddida għall-ħajja ikkaratterizzati minn raxx, infafet, taqxir tal-ġilda u uġiġħ (nekroliżi tossika tal-epidermide (TEN - toxic epidermal necrolysis), sindrom ta' Stevens- Johnson (SJS - Stevens- Johnson syndrome), dermatite bl-inafet, Reazzjoni għall-medicina b'eosinofilja u sintomi sistemici (DRESS - Drug reaction with eosinophilia and systematic symptoms).

Anness III

Skeda għall-implimentazzjoni ta' din il-pożizzjoni

Skeda għall-implimentazzjoni tal-ftehim

Adozzjoni tal-ftehim tas-CMDh:	Laqgħa tas-CMDh ta' Lulju
Trasmissjoni tat-traduzzjonijiet tal-annessi tal-ftehim lill-Awtoritajiet Nazzjonali Kompetenti:	5 ta' Settembru 2015
Implimentazzjoni tal-ftehim mill-Istati Membri:	4 ta' Novembru 2015

Bijlage I

Wetenschappelijke conclusies en redenen voor wijziging van de voorwaarden van de handelsvergunningen

Wetenschappelijke conclusies

Met inachtneming van het PRAC-beoordelingsrapport met betrekking tot de PSUR's voor amiodaron luiden de wetenschappelijke conclusies als volgt:

Anafylaxie/anafylactoïde reacties (uitsluitend orale formulering)

270 spontane gevallen van anafylaxie zijn beoordeeld: 21 gevallen waarvoor geen alternatieve verklaring bestaat en 4 met een passende time to onset (TTO) en positieve dechallenge (DC), waarvan 1 met een positieve specifieke IgE-reactie voor amiodaron tijdens de allergologische test. Het is bekend dat anafylaxie, waaronder anafylactische shock, is gemeld bij gebruik van amiodaron (bron: Micromedex). Anafylactische shock wordt al vermeld als zeer zelden optredende bijwerking in de Samenvatting van de Productkenmerken (SmPC) van intraveneuze (IV) producten met amiodaron.

Op basis van de gepresenteerde gegevens moet anafylactische shock worden toegevoegd aan rubriek 4.8 van de SmPC van alle tabletten met amiodaron, met een frequentie van 'niet bekend'.

Symptomen van parkinsonisme (uitsluitend orale formulering)

Er zijn in totaal 44 gevallen beoordeeld waarin melding werd gemaakt van parkinsonisme of geassocieerde symptomen; 27 van deze gevallen deden zich voor met de orale formulering. In 7 gevallen is chronologie mogelijk en werd geen alternatief gevonden en in 26 gevallen is chronologie mogelijk, maar kunnen geassocieerde aandoeningen een alternatieve verklaring opleveren.

In de wetenschappelijke literatuur zijn twee relevante artikelen te vinden met betrekking tot deze associatie en in verschillende studieboeken (Martindale, Meyler's en Micromedex) wordt vermeld dat bij behandeling met amiodaron Parkinsontremoren, ataxie en akinesie en bradykinesie zijn gemeld.

Op basis van het gepresenteerde bewijs waar mogelijk sprake is van een oorzakelijke rol van amiodaron, en de meldingen in de wereldwijde wetenschappelijke literatuur en bekendste studieboeken over geneesmiddelenbewaking, moet 'parkinsonisme' worden toegevoegd aan rubriek 4.8 van de SmPC van alle tabletten met amiodaron, met een frequentie van 'niet bekend'.

Parosmie (afwijkend reukvermogen) (uitsluitend orale formulering)

Er zijn in totaal 20 gevallen beoordeeld: één met een positieve rechallenge (RC) en 14 waarbij de chronologie mogelijk werd geacht. In twee publicaties werd melding gemaakt van een verband tussen het gebruik van amiodaron en verandering van het reukvermogen. Tijdens één retrospectief onderzoek in de VS werd een afwijkend reukvermogen gemeld bij 1-3% van de patiënten die werden behandeld met amiodaron oraal.

Op basis van het gepresenteerde bewijs moet 'parosmie' worden toegevoegd aan rubriek 4.8 van de SmPC's van alle tabletten met amiodaron, met een frequentie van 'onbekend'.

Verwarring/delirium (alle formuleringen)

Er werden zevenennegentig (97) gevallen gemeld, waarvan vier met een positieve RC, 29 gevallen met een passende TTO en DC, en 7 gevallen met een passende chronologie. Verwardheid/delirium worden in verschillende studieboeken (Martindale, Meyler's en Micromedex) genoemd. Er is echter geen biologische plausibiliteit vastgesteld.

Op basis van het gepresenteerde bewijs moet verwardheid/delirium worden toegevoegd aan rubriek 4.8 van de SmPC's van alle producten met amiodaron, met een frequentie van 'onbekend'.

Constipatie (uitsluitend tablet)

Er zijn zevenenzestig (67) gevallen van constipatie beoordeeld, waarvan 40 zich voordeden bij oraal gebruik van amiodaron; 10 gevallen zonder alternatieve verklaring en met positieve DC. Tijdens 2

klinische onderzoeken werd 'constipatie' onevenredig vaak gemeld binnen de amiodarongroep: tijdens het European Myocardial Infarction Amiodarone Trial (EMIAT) werd constipatie waargenomen bij 0,50% in de placebogroep in vergelijking met 1,08% in de amiodarongroep, en tijdens de DIONYSIS-studie werd verstopping waargenomen bij 0,8% met dronedaron en 4,7% met amiodaron.

Op basis van het gepresenteerde bewijs moet constipatie worden toegevoegd aan rubriek 4.8 van de SmPC van orale producten met amiodaron.

Droge mond (uitsluitend tablet)

Er zijn negenentwintig (29) spontane meldingen beoordeeld, waarvan in 9 gevallen sprake was van een mogelijke relatie met het geneesmiddel. Tijdens de klinische EMIAT-studie was ook sprake van een groter aantal voorvallen in de amiodarongroep vergeleken met de placebogroep (0,81% (n=6) versus 0,13% (n=1)).

Op basis van het gepresenteerde bewijs moet 'droge mond' worden toegevoegd aan rubriek 4.8 van alle orale producten met amiodaron. De frequentie moet gebaseerd worden op de gegevens uit klinisch onderzoek. Dit houdt in dat een frequentie van 'niet bekend' gepast is.

Eczeem (alle formuleringen)

Er zijn eenenveertig (41) mogelijk gerelateerde meldingen uit postmarketingonderzoek beoordeeld. Tijdens de DIONYSOS-studie werden dermatitis en eczeem gemeld met een totale incidentie van 1,6% in beide groepen.

Op basis van de gemelde incidentie tijdens klinische studies en het feit dat eczeem al wordt vermeld voor een lid van dezelfde klasse (dronedaron), plus de aanwezigheid van 41 mogelijk gerelateerde meldingen uit postmarketingonderzoek, moet 'eczeem' worden toegevoegd aan rubriek 4.8 van alle producten met amiodaron, met een frequentie van 'vaak'.

Verminderde eetlust

Er werden honderdvierenvijftig (154) gevallen beoordeeld van verminderde eetlust bij oraal gebruik van amiodaron met een mogelijke chronologie. In 7 gevallen werden geen medeveroorzakende factoren gevonden; 3 met positieve DC. Tijdens klinisch onderzoek werd in de met amiodaron behandelde groep anorexia waargenomen (EMIAT-studie). Verlies van eetlust en anorexia werden ook waargenomen tijdens een retrospectief onderzoek.

Op basis van de gepresenteerde gegevens moet 'verminderde eetlust' worden toegevoegd aan de SmPC van amiodaron, met een frequentie van 'niet bekend'.

Ernstige huidreacties, met name toxische epidermale necrolyse (TEN) en syndroom van Stevens-Johnson (SJS) (alle formuleringen).

Voor dermatitis bullosa waren er 13 gevallen met suggestieve chronologie. In deze gevallen is echter sprake van meerdere gelijktijdig toegediende geneesmiddelen die dezelfde symptomen kunnen veroorzaken en die een alternatieve verklaring mogelijk maken (vooral vancomycine, sulfamethoxazol/trimethoprim, furosemide).

Voor erythema multiforme (EM) waren er 6 gevallen met suggestieve chronologie, ontbrekende alternatieve verklaring en 2 positieve DC. Deze deden zich echter voor tijdens behandeling van de bijwerking en de dechallenge kan niet volledig aan het geneesmiddel worden toegeschreven.

Voor SJS waren er 12 gevallen, waarvan één potentieel positieve DC (omdat het gebruik van alle geneesmiddelen werd stopgezet, is het lastig om het oorzakelijk verband te beoordelen) en in de meeste gevallen was sprake van gelijktijdig toegediende geneesmiddelen die dezelfde bijwerkingen kunnen veroorzaken.

Voor TEN waren er 14 gevallen, waarvan één met positieve DC, één geval van recidive zonder behandeling, één geval begon nadat de behandeling met amiodaron gestaakt was en in minimaal 11 gevallen werd het aantonen van een oorzakelijk verband bemoeilijkt door geneesmiddelen die dezelfde bijwerkingen kunnen veroorzaken. Er is echter gebleken dat de andere geneesmiddelen chronisch werden gebruikt, waardoor een oorzakelijke rol voor amiodaron waarschijnlijk is.

Het bewijs is vrij beperkt. Echter, gezien het hoge fataliteitspercentage en omdat een oorzakelijke rol voor amiodaron niet kan worden uitgesloten, wordt aangeraden deze bijwerkingen toe te voegen aan de SmPC van beide formuleringen, met een frequentie van 'niet bekend'.

Drug reaction with Eosinophilia and Systemic Symptoms (DRESS) (alle formuleringen)

In alle 13 gemelde gevallen is sprake van gelijktijdig toegediende geneesmiddelen die dezelfde symptomen kunnen veroorzaken. Sommige van deze geneesmiddelen worden geassocieerd met DRESS (bijv. allopurinol vancomycine). Desondanks kan op basis van de chronologie en beschrijvingen van de voorvallen een oorzakelijk verband niet worden uitgesloten en daarom is overeengekomen om DRESS op te nemen in de SmPC voor beide formuleringen.

Pancreatitis

In totaal 60 medisch bevestigde gevallen zijn geanalyseerd, waarvan 49 tijdens oraal gebruik van amiodaron. 25 hebben een suggestieve chronologie en 3 hebben een positieve RC. Daarnaast werden 6 redelijk goed gedocumenteerde gevallen gemeld in de literatuur en een recent gecontroleerd onderzoek gepubliceerd in JAMA in maart 2015 wees ook op een mogelijk verband tussen het gebruik van amiodaron en pancreatitis (OR=1,53 (1,24-1,88)).

Daarom heeft de PRAC op basis van de beschikbare gegevens met betrekking tot amiodaron bepaald dat wijzigingen in de productinformatie voor medicinale producten die amiodaron bevatten, vermeld in de bijlage van dit beoordelingsrapport, noodzakelijk zijn.

De CMDh is het eens met de wetenschappelijke conclusies van het PRAC.

Redenen voor aanbeveling van de wijziging van de voorwaarden voor marketingvergunning(en)

Op basis van de wetenschappelijke conclusies voor amiodaron is het CMDh van mening dat de risico-batenverhouding voor medicinale producten met het actieve bestanddeel amiodaron positief is als de voorgestelde wijzigingen in de productinformatie worden doorgevoerd.

Het CMDh neemt het standpunt in dat de marketingvergunningen voor producten binnen de reikwijdte van deze enkele PSUR-beoordeling moeten worden aangepast. Voor zover aanvullende medicinale producten met amiodaron momenteel zijn toegestaan binnen de EU, of in afwachting zijn van toekomstige autorisatie binnen de EU, doet de CMDh de aanbeveling dat dergelijke marketingvergunningen volgens deze aanbevelingen moeten worden aangepast.

BIJLAGE II

**Wijzigingen in de productinformatie van nationaal geregistreerde
geneesmiddelen**

Wijzigingen die dienen te worden opgenomen in de desbetreffende rubrieken van de samenvatting van de productkenmerken

- Rubriek 4.8 (alle orale producten die amiodaron bevatten)

De volgende bijwerkingen dienen te worden toegevoegd onder de genoemde systeem-/orgaanklassen en bij de genoemde:

Immuunsysteemaandoeningen

Niet bekend: **anafylactische reactie, anafylactische shock**

Maagdarmsstelselaandoeningen:

Vaak: **constipatie**

Soms: **droge mond**

Niet bekend: **(acute) pancreatitis**

Voedings- en stofwisselingsstoornissen

Niet bekend: **verminderde eetlust**

Zenuwstelselaandoeningen:

Niet bekend: **parkinsonisme, parosmie**

Psychische stoornissen:

Niet bekend: **delirium (inclusief verwarring)**

Huid- en onderhuidaandoeningen

Vaak: **eczeem**

Niet bekend: **ernstige huidreacties als toxische epidermale necrolyse (TEN), syndroom van Stevens-Johnson (SJS), dermatitis bullosa, Drug reaction with eosinophilia and systemic symptoms (DRESS).**

- Rubriek 4.8 (alle i.v. producten die amiodaron bevatten)

De volgende bijwerkingen dienen te worden toegevoegd onder de genoemde systeem-/orgaanklassen en bij de genoemde:

Maagdarmsstelselaandoeningen:

Niet bekend: **(acute) pancreatitis**

Psychische stoornissen:

Niet bekend: **delirium (inclusief verwarring)**

Huid- en onderhuidaandoeningen

Vaak: **eczeem**

Niet bekend: ernstige huidreacties als toxische epidermale necrolyse (TEN), syndroom van Stevens-Johnson (SJS), dermatitis bullosa en Drug reaction with eosinophilia and systemic symptoms (DRESS).

Wijzigingen dienen te worden opgenomen in de desbetreffende rubrieken van de bijsluiter

De volgende bijwerkingen dienen te worden toegevoegd aan rubriek 4 van de bijsluiter van alle orale producten die amiodaron bevatten:

Vaak (komen voor bij minder dan 1 op de 10 gebruikers):

Verstopping (constipatie).

Jeukende, rode uitslag (eczeem)

Soms (komen voor bij minder dan 1 op de 100 gebruikers):

Droge mond.

Niet bekend (op basis van de bekende gegevens kan de frequentie niet worden vastgesteld):

Ernstige allergische reactie (anafylactische reactie, anafylactische shock); plotselinge ontsteking van de alvleesklier ((acute) pancreatitis); verminderde eetlust; ongebruikelijke spierbewegingen, stijfheid, trillen en rusteloosheid (parkinsonisme); afwijkend reukvermogen (parosmie); verwardheid (delirium); levensbedreigende huidreacties waarbij uitslag, blaren, vervelling en pijn optreden (toxische epidermale necrolyse (TEN), syndroom van Stevens-Johnson (SJS), dermatitis bullosa, Drug reaction with eosinophilia and systemic symptoms (DRESS)).

De volgende bijwerkingen dienen te worden toegevoegd aan rubriek 4 van de bijsluiter van alle i.v. producten die amiodaron bevatten:

Vaak (komen voor bij minder dan 1 op de 10 gebruikers):

Jeukende, rode uitslag (eczeem)

Niet bekend (op basis van de bekende gegevens kan de frequentie niet worden vastgesteld):

Plotselinge ontsteking van de alvleesklier ((acute) pancreatitis); verwardheid (delirium); levensbedreigende huidreacties waarbij uitslag, blaren, vervelling en pijn optreden (toxische epidermale necrolyse (TEN), syndroom van Stevens-Johnson (SJS), dermatitis bullosa, Drug reaction with eosinophilia and systemic symptoms (DRESS)).

BIJLAGE III

Tijdspad voor de implementatie van deze wijziging

Tijdspad voor de implementatie van de overeenkomst

Toepassing CMDh-overeenkomst:	CMDh-vergadering juli
Overdracht van de vertalingen van de bijlagen bij de overeenkomst aan de nationale bevoegde autoriteiten:	5 september 2015
Implementatie van de overeenkomst door de Lidstaten:	4 november 2015

Vedlegg I

Vitenskapelige konklusjoner og grunnlag for endring i vilkårene for markedsføringstillatelsene

Vitenskapelige konklusjoner

Basert på evalueringsrapporten fra PRAC vedrørende den periodiske sikkerhetsoppdateringsrapporten (PSUR) for amiodaron er de vitenskapelige konklusjonene som følger:

Anafylaksi/anafylaktoide reaksjoner (kun oral formulering)

270 spontanrapporter vedrørende anafylaksi ble gjennomgått: 21 saker hvor det ikke finnes alternative forklaringer og 4 med sammenfall i tid til hendelsen inntraff (time to onset (TTO)) og hvor symptomene forsvant ved seponering (positiv de-challenge (DC)), hvorav 1 med IgE allergitest spesifikt positiv for amiodaron. Det er kjent at anafylaksi, inkludert anafylaktisk sjokk, har blitt rapportert ved bruk av amiodaron (kilde: Micromedex). Anafylaktisk sjokk er allerede listet som en svært sjelden bivirkning i preparatomtalen (SPC) til produkter til intravenøs (IV) bruk som inneholder amiodaron.

«Anafylaktisk sjokk» med frekvens «ukjent» bør på bakgrunn av dette legges til i pkt. 4.8 i preparatomtalen til alle tabletter som inneholder amiodaron.

Symptomer på parkinsonisme (kun oral formulering)

Totalt 44 saker der parkinsonisme eller tilhørende symptomer ble rapportert, ble gjennomgått: 27 av tilfellene var med oral formulering. 7 av sakene er kronologisk mulig og ingen alternativer ble funnet, og 26 av sakene er kronologisk mulig, men andre forhold kan være alternative forklaringer.

I vitenskapelig litteratur er det to relevante artikler som omhandler denne sammenhengen, og i flere oppslagsverk (Martindale, Meyler's og Micromedex) er det nevnt at parkinsonsk skjjelving, ataksi og akinesi og bradykinesi har blitt rapportert ved behandling med amiodaron.

«Parkinsonisme» med frekvens «ukjent» bør legges til i pkt. 4.8 i preparatomtalen til alle tabletter som inneholder amiodaron på bakgrunn av fremlagte rapporter der årsakssammenhengen er mulig, samt rapporter i verdensomspennende vitenskapelig litteratur og viktige oppslagsverk for legemiddel-overvåkning.

Parosmi (forstyrret luktesans) (kun oral formulering)

Totalt 20 saker ble gjennomgått: én med positiv DC og hvor symptomene kom tilbake etter at preparatet ble gitt på nytt (positiv re-challenge (RC)) og 14 som ble vurdert som kronologisk mulig. To publikasjoner rapporterte om sammenheng mellom amiodaron og endret luktesans. I en retrospektiv studie i USA, ble forstyrret luktesans rapportert hos 1-3 % av pasientene som fikk oral behandling med amiodaron.

«Parosmi» med frekvens «ukjent» bør på bakgrunn av dette legges til i pkt. 4.8 i preparatomtalen til alle tabletter som inneholder amiodaron.

Forvirring/delirium (alle formuleringer)

Nittisju (97) saker ble mottatt hvorav fire rapporterte om positiv RC, 29 saker med forenlig TTO og positiv DC, og 7 saker der det var sammenfall i tid. Forvirring/delirium er nevnt i oppslagsverk (som Martindale, Meyler's og Micromedex), men ingen biologisk forklaring er identifisert.

«Forvirring/delirium» med frekvens «ukjent» bør på bakgrunn av dette legges til i pkt. 4.8 i preparatomtalen til alle legemidler som inneholder amiodaron.

Forstoppelse (kun tablett)

Sekstisju (67) tilfeller av forstoppelse ble gjennomgått, hvorav 40 gjaldt oral amiodaron: 10 tilfeller inneholdt ingen alternativ forklaring og med positiv DC. I 2 kliniske studier ble forstoppelse rapportert oftere i amiodarongruppen: i «the European Myocardial Infarction Amiodarone Trial» (EMIAT) ble

forstoppelse sett hos 0,50 % med placebo sammenlignet med 1,08 % med amiodaron, og i DIONYSOS-studien ble forstoppelse sett hos 0,8 % med placebo og 4,7 % med amiodaron.

På bakgrunn av dette bør «forstoppelse» legges til i pkt. 4.8 i preparatomtalen til orale legemidler som inneholder amiodaron.

Munntørrhet (kun tablett)

Tjueni (29) spontanrapporter ble gjennomgått, hvorav 9 tilfeller viste mulig årsakssammenheng med legemidlet. I EMIAT-studien var det også et større antall tilfeller i amiodarongruppen vs. placebogruppen (0,81 % (n=6) vs. 0,13 % (n=1)).

På bakgrunn av dette bør «munntørrhet» legges til i pkt. 4.8 i preparatomtalen til orale legemidler som inneholder amiodaron. Frekvensen bør baseres på data fra kliniske studier, dvs. at frekvensen oppgis som «mindre vanlig».

Eksem (alle formuleringer)

Førtien (41) rapporter etter markedsføring med mulig årsakssammenheng ble gjennomgått. I DIONYSOS-studien ble dermatitt og eksem rapportert med samlet insidens på 1,6 % i begge grupper.

«Eksem» med frekvens «vanlig» bør legges til i pkt. 4.8 i preparatomtalen til alle legemidler som inneholder amiodaron, basert på insidensen som ble rapportert i kliniske studier, det faktum at eksem allerede er en kjent bivirkning for et annet legemiddel av samme klasse (dronedaron), og det at det foreligger 41 spontanrapporter med mulig årsakssammenheng etter markedsføring.

Redusert appetitt

Ett hundre og femtifire (154) tilfeller av redusert appetitt med mulig kronologi ble gjennomgått. I 7 tilfeller ble ingen andre forklaringer funnet, 3 med positiv DC. Anoreksi ble sett i amiodarongruppen i en klinisk studie (EMIAT-studien). Tap av appetitt og anoreksi ble også sett i en retrospektiv studie.

På bakgrunn av dette bør « redusert appetitt » legges til i preparatomtalen til amiodaron med frekvens «ukjent».

Alvorlige hudreaksjoner, spesielt toksisk epidermal nekrolyse (TEN) og Stevens Johnson syndrom (SJS) (alle formuleringer)

For bulløs dermatitt foreligger det 13 saker med sammenfall i kronologi, men sakene inneholder også flere andre samtidig brukte og mistenkte legemidler som kan være alternative forklaringer (særlig vankomycin, sulfametoksazol/trimetoprim, furosemid).

For erythema multiforme (EM) forelå 6 saker med sammenfall i kronologi, mangel på alternative forklaringer og 2 positive DC, imidlertid skjedde dette under behandling for bivirkningen og positiv DC kan ikke fullt ut tilskrives legemidlet.

For SJS forelå 12 saker hvorav en med mulig positiv DC (alle legemidler ble seponert, derfor vanskelig å vurdere årsakssammenheng), og de fleste sakene ble komplisert av flere mistenkte legemidler.

For TEN forelå 14 saker hvorav en med positiv DC, ett tilbakefall i fravær av behandling, ett tilfelle som startet etter seponering av amiodaron, og i minst 11 av sakene ble vurdering av årsakssammenheng komplisert av andre mistenkte legemidler. Det ser imidlertid ut til at de andre legemidlene ble brukt kronologisk, noe som går i favør av en årsakssammenheng med amiodaron.

Evidensen er begrenset, men likevel anbefales det at disse reaksjonene legges til i preparatomtalen til begge formuleringene med frekvens «ukjent» pga. den høye risikoen for død og fordi en årsakssammenheng med amiodaron ikke kan utelukkes.

Legemiddelreaksjon med eosinofili og systemiske symptomer (DRESS) (alle formuleringer)

Alle de 13 mottatte sakene inneholder også andre mistenkte legemidler, hvorav noen er kjent for å være forbundet med DRESS (f.eks. allopurinol, vankomycin). Basert på tidsforløp og beskrivelse av sakene er det likevel ikke mulig å utelukke en mulig årsakssammenheng. DRESS skal derfor legges til i preparatomtalen til begge formuleringene.

Pankreatitt

Tilsammen 60 medisinsk bekreftede saker ble analysert, hvorav 49 med oral amiodaron. 25 har overensstemmende kronologi og 3 har positiv RC. I tillegg er 6 ganske godt dokumenterte tilfeller rapportert i litteraturen, og en nylig case control-studie publisert i JAMA i mars 2015 tyder også på en mulig sammenheng mellom amiodaron og pankreatitt (OR=1,53 (1,24-1,88)).

På bakgrunn av tilgjengelige data for amiodarone vurderer derfor PRAC at endringene i preparatomtalen til legemidler som inneholder amiodaron som er listet opp i bilaget til evalueringsrapporten, er berettiget.

CMDh støtter de vitenskapelige konklusjonene til PRAC.

Grunnlag for å anbefale endring i vilkårene for markedsføringstillatelsen(e)

Basert på de vitenskapelige konklusjonene for amiodaron mener CMDh at nytte-/risikoforholdet av legemidler som inneholder virkestoffet amiodaron er positivt, under forutsetning av de foreslåtte endringene i produktinformasjonen.

CMDh anbefaler at vilkårene for markedsføringstillatelsene for produkter som omfattes av denne PSUR-evalueringen blir endret. I den grad flere legemidler som inneholder amiodaron er godkjent i EU eller er under behandling for fremtidig godkjenning i EU, anbefaler CMDh at også disse markedsføringstillatelsene endres tilsvarende.

Vedlegg II

Endringer i produktinformasjonen til nasjonalt godkjente legemidler

Endringer som skal inkluderes i relevante punkter i preparatomtalen

- Pkt 4.8 (alle legemidler til oral bruk som inneholder amiodaron)

De følgende bivirkningene skal legges til under oppgitt organklasse og frekvens:

Forstyrrelser i immunsystemet

Ikke kjent: **Anafylaktisk reaksjon, anafylaktisk sjokk**

Gastrointestinale sykdommer

Vanlige: **Forstoppelse**

Mindre vanlige: **Munntørrhet**

Ikke kjent: **Pankreatitt (akutt)**

Stoffskifte- og ernæringsbetingede sykdommer

Ikke kjent: **Redusert appetitt**

Nevrologiske sykdommer

Ikke kjent: **Parkinsonsime, parosmi**

Psykiatriske lidelser

Ikke kjent: **Delirium (inkludert forvirring)**

Hud- og underhudssykdommer

Vanlige: **Eksem**

Ikke kjent: **Alvorlige hudreaksjoner som toksisk epidermal nekrolyse (TEN), Stevens-Johnson syndrom (SJS), bulløs dermatitt, legemiddelreaksjon med eosinofili og systemiske reaksjoner (DRESS).**

- Pkt. 4.8 (alle legemidler til IV bruk som inneholder amiodaron)

De følgende bivirkningene skal legges til under oppgitt organklasse og frekvens:

Gastrointestinale sykdommer

Ikke kjent: **Pankreatitt (akutt)**

Psykiatriske lidelser

Ikke kjent: **Delirium (inkludert forvirring)**

Hud- og underhudssykdommer

Vanlige: **Eksem**

Ikke kjent: **Alvorlige hudreaksjoner som toksisk epidermal nekrolyse (TEN), Stevens-Johnson syndrom (SJS), bulløs dermatitt, legemiddelreaksjon med eosinofili og systemiske reaksjoner (DRESS).**

Endringer som skal inkluderes i relevante punkter i pakningsvedlegget

Følgende bivirkninger skal legges til i avsnitt 4 i pakningsvedlegget til alle legemidler til oral bruk som inneholder amiodaron:

Vanlige (kan inntreffe hos opptil 1 av 10 personer):

Forstoppelse

Kløende, rødt utslett (eksem)

Mindre vanlige (kan inntreffe hos opptil 1 av 100 personer):

Munntørrhet

Ikke kjent (kan ikke anslås utifra tilgjengelige data):

Alvorlig allergisk reaksjon (anafylaktisk reaksjon, anafylaktisk sjokk), akutt betennelse i bukspyttkjertelen (pankreatitt (akutt)), redusert appetitt, unormale muskelbevegelser, stivhet, skjelving og rastløshet (parkinsonisme), forstyrret luktesans (parosmi), forvirring (delirium), livstruende hudreaksjoner med utslett, blemmer, avskalling og smerter (toksisk epidermal nekrolyse (TEN), Stevens-Johnson syndrom (SJS), bulløs dermatitt, legemiddelreaksjon med eosinofili og systemiske reaksjoner (DRESS)).

Følgende bivirkninger skal legges til i avsnitt 4 i pakningsvedlegget til alle legemidler til IV bruk som inneholder amiodaron:

Vanlige (kan inntreffe hos opptil 1 av 10 personer):

Kløende, rødt utslett (eksem)

Ikke kjent (kan ikke anslås utifra tilgjengelige data):

Akutt betennelse i bukspyttkjertelen (pankreatitt (akutt)), forvirring (delirium), livstruende hudreaksjoner med utslett, blemmer, avskalling og smerter (toksisk epidermal nekrolyse (TEN), Stevens-Johnson syndrom (SJS), bulløs dermatitt, legemiddelreaksjon med eosinofili og systemiske reaksjoner (DRESS)).

Vedlegg III
Tidsplan for implementering

Tidsplan for implementering av vedtaket

Godkjennelse av CMDh-vedtak:	CMDh-møtet i juli
Oversettelsene av vedleggene til vedtaket oversendes til nasjonale myndigheter:	5. september 2015
Medlemslandene implementerer vedtaket:	4. november 2015

Załącznik I

**Wnioski naukowe i podstawy do zmiany warunków pozwoleń na
dopuszczenie do obrotu**

Wnioski naukowe

Uwzględniając Sprawozdanie Oceniające Komitetu ds. Oceny Ryzyka w ramach Nadzoru nad Bezpieczeństwem Farmakoterapii (Pharmacovigilance Risk Assessment Committee, PRAC) dla amiodaronu dotyczące okresowych raportów o bezpieczeństwie produktu leczniczego (Periodic Safety Update Report, PSUR), sformułowano następujące wnioski naukowe:

Reakcja anafilaktyczna/anafilaktoidalna (wyłącznie postaci doustne)

Oceniono 270 samoistnych przypadków anafilaksji: 21 przypadków bez alternatywnego wyjaśnienia oraz 4 ze zgodnym czasem do wystąpienia (TTO) oraz ustąpieniem objawów po odstawieniu leku (ang. positive de-challenge, DC), spośród których w jednym przypadku badanie alergologiczne wykazało obecność przeciwciał IgE swoistych względem amiodaronu. Wiadomo, że istnieją doniesienia o przypadkach anafilaksji, w tym o wystąpieniu wstrząsu anafilaktycznego podczas stosowania amiodaronu (źródło: Micromedex). Wstrząs anafilaktyczny jest już wymieniany jako bardzo rzadka reakcja niepożądana na lek (ADR) w Charakterystyce Produktu Leczniczego (ChPL) dożylnych produktów zawierających amiodaron.

W oparciu o przedstawione dane należy uzupełnić punkt 4.8 ChPL wszystkich tabletek zawierających amiodaron o „wstrząs anafilaktyczny”, jako częstość występowania podając „częstość nieznana”.

Objawy parkinsonizmu (wyłącznie postaci doustne)

Oceniono 44 przypadki parkinsonizmu lub objawów związanych; 27 z nich nastąpiło po przyjęciu postaci doustnej. W 7 przypadkach istnieje prawdopodobny związek czasowy i nie znaleziono alternatywnego wytłumaczenia, a w 26 przypadkach istnieje prawdopodobny związek czasowy, jednak okoliczności towarzyszące mogą stanowić wyjaśnienie alternatywne.

W piśmiennictwie naukowym dostępne są dwa stosowne artykuły dotyczące tego związku, a w kilku podręcznikach (Martindale, Meyler's i Micromedex) wspomniano o istnieniu doniesień o występowaniu drżenia parkinsonowskiego, ataksji oraz akinezji i bradykinezji podczas leczenia amiodaronem.

W oparciu o przedstawione dowody dotyczące prawdopodobnej przyczynowej roli amiodaronu oraz doniesienia w światowym piśmiennictwie naukowym oraz głównych podręcznikach z zakresu nadzoru nad bezpieczeństwem farmakoterapii, należy uzupełnić punkt 4.8 ChPL wszystkich tabletek zawierających amiodaron o „parkinsonizm”, jako częstość występowania podając „częstość nieznana”.

Zaburzenia węchu (nieprawidłowe odczuwanie zapachów) (wyłącznie postaci doustne)

Oceniono w sumie 20 przypadków: 1 z nawrotem objawów po ponownym zastosowaniu produktu (ang. positive re-challenge, RC) oraz 14 z możliwym związkiem czasowym. Autorzy dwóch publikacji donoszą o związku pomiędzy stosowaniem amiodaronu i zmianą odczuwanych zapachów. W jednym retrospektywnym badaniu przeprowadzonym w USA, nieprawidłowe odczuwanie zapachów występowało u 1–3% pacjentów leczonych doustnymi preparatami amiodaronu.

W oparciu o przedstawione dane należy uzupełnić punkt 4.8 ChPL wszystkich tabletek zawierających amiodaron o „nieprawidłowe odczuwanie zapachów”, jako częstość występowania podając „częstość nieznana”.

Splątanie/majaczenie (wszystkie postaci)

Do analizy otrzymano dziewięćdziesiąt siedem (97) przypadków, spośród których dla 4 wykazano nawrót objawów po ponownym zastosowaniu produktu, 29 przypadków ze zgodnym TTO oraz ustąpieniem objawów po odstawieniu leku oraz 7 przypadków ze zgodnością czasową. Splątanie/majaczenie są wspomniane w różnych podręcznikach (Martindale, Meyler's i Micromedex), jednak nie zidentyfikowano prawdopodobieństwa biologicznego.

W oparciu o przedstawione dane należy uzupełnić punkt 4.8 ChPL wszystkich produktów zawierających amiodaron o „splątanie/majaczenie”, jako częstotliwość podając „częstotliwość nieznana”.

Zaparcia (wyłącznie tabletki)

Ocenie poddano sześćdziesiąt siedem (67) przypadków zaparć, spośród których 40 wystąpiło po podaniu doustnych preparatów amiodaronu; 10 przypadków bez alternatywnego wyjaśnienia z ustąpieniem objawów po odstawieniu leku. W dwóch badaniach klinicznych „zaparcie” obserwowano nieproporcjonalnie często w grupie otrzymującej amiodaron: w badaniu European Myocardial Infarction Amiodarone Trial (EMIAT) zaparcia obserwowano u 0,50% pacjentów otrzymujących placebo w porównaniu z 1,08% pacjentów otrzymujących amiodaron, podczas gdy w badaniu DIONYSIS zaparcia stwierdzano z częstością 0,8% oraz 4,7% w grupach otrzymujących odpowiednio dronedaron oraz amiodaron.

W oparciu o przedstawione dane należy uzupełnić punkt 4.8 ChPL doustnych produktów zawierających amiodaron o „zaparcia”.

Suchość w jamie ustnej (wyłącznie tabletki)

Oceniono dwadzieścia dziewięć (29) spontanicznych doniesień, spośród których w 9 wykazano możliwy związek z lekiem. Również w badaniu klinicznym EMIAT wykazano większą liczbę opisanych zdarzeń w grupie amiodaronu (0,81% (n=6)) względem grupy placebo (0,13% (n=1)).

W oparciu o przedstawione dane należy uzupełnić punkt 4.8 ChPL wszystkich doustnych produktów zawierających amiodaron o „suchość w jamie ustnej”. Ze względu na fakt, iż częstość występowania określa się na podstawie danych z badań klinicznych, jako właściwą należy uznać częstość zaklasyfikowaną jako „niezbyt często”.

Wyprysk (wszystkie postaci)

Oceniono czterdzieści jeden (41) doniesień o możliwym związku uzyskanych na podstawie oceny po wprowadzeniu leku do obrotu. W badaniu DIONYSOS zapalenie skóry i wyprysk występowały z całkowitą częstością 1,6% w obu grupach.

W oparciu o zgłaszaną w badaniach klinicznych częstość występowania, fakt, że wyprysk jeź już wymieniony dla leku tej samej klasy (dronedaron), oraz obecność 41 doniesień o możliwym związku uzyskanych na podstawie oceny po wprowadzeniu leku do obrotu, należy uzupełnić punkt 4.8 ChPL wszystkich produktów zawierających amiodaron o „wyprysk” jako częstość występowania podając „często”.

Zmniejszenie łaknienia

Oceniono sto pięćdziesiąt cztery (154) przypadki zmniejszenia apetytu z możliwym związkiem czasowym po doustnym podaniu amiodaronu. W 7 przypadkach nie stwierdzono czynników zaburzających; 3 przypadki z ustąpieniem objawów po odstawieniu leku. Anoreksję obserwowano w badaniach klinicznych w grupie otrzymującej amiodaron (badanie EMIAT) Utratę apetytu i anoreksję stwierdzono również w badaniu retrospektywnym.

W oparciu o przedstawione dane należy uzupełnić punkt 4.8 ChPL amiodaronu o „zmniejszenie apetytu”, jako częstość występowania podając „częstość nieznana”.

Ciężkie reakcje skórne, a zwłaszcza toksyczna nekroliza naskórka (TEN) i zespół Stevensa-Johnsona (SJS) (wszystkie postaci)

Opisano 13 przypadków pęcherzowego zapalenia skóry z sugerowanym związkiem czasowym, jednak w tych przypadkach stwierdzano jednoczesne przyjmowanie wielu leków oraz przyjmowanie

podejrzanych leków, co może stanowić alternatywne wyjaśnienie (zwłaszcza wankomycyna, sulfmetaksazol/trimetoprim, furosemid).

Stwierdzono 6 przypadków rumienia wielopostaciowego (EM) z sugerowanym związkiem czasowym i brakiem alternatywnego wyjaśnienia oraz 2 przypadki ustąpienia objawów po odstawieniu leku, jednak wystąpiły one podczas leczenia z powodu ADR, a wyniku ustąpienia objawów po odstawieniu leku nie można w pełni przypisać lekowi.

Stwierdzono 12 przypadków SJS, spośród których 1 z potencjalnym ustąpieniem objawów po odstawieniu leku (ponieważ zaprzestano podawania wszystkich leków trudno jest stwierdzić związek przyczynowo-skutkowy), a ocena większości z nich jest utrudniona na skutek równoczesnego przyjmowania innych podejrzanych leków.

Stwierdzono 14 przypadków TEN, spośród których jeden z ustąpieniem objawów po odstawieniu leku, jeden nawrót przy braku leczenia, a w jednym przypadku objawy wystąpiły po zaprzestaniu stosowania amiodaronu. W co najmniej 11 przypadkach przyjmowane jednocześnie inne leki utrudniały ocenę związku przyczynowo-skutkowego. Wydaje się jednak, że inne leki były stosowane przewlekłe, co przemawia za przyczynową rolą amiodaronu.

Dowody są ograniczone, niemniej jednak uwzględniając wysoką śmiertelność oraz fakt, że nie można wykluczyć przyczynowej roli amiodaronu, zaleca się uzupełnienie ChPL dla obu postaci, jako częstość występowania podając „częstość nieznana”.

Reakcja polekowa z eozynofilią i objawami uogólnionymi (DRESS) (wszystkie postaci)

We wszystkich 13 otrzymanych przypadkach stwierdza się stosowanie innych podejrzanych leków, a dla niektórych z nich ustalono możliwy związek z DRESS (np. allopurynol, wankomycyna). Niemniej jednak w oparciu o związek czasowy i opisy przypadków nie można wykluczyć możliwego związku przyczynowego, co upoważnia do uwzględnienia DRESS w ChPL dla obu postaci.

Zapalenie trzustki

Analizie poddano w sumie 60 potwierdzonych medycznie przypadków, z czego 49 wystąpiło po doustnym podaniu amiodaronu. W 25 przypadkach sugeruje się związek czasowy, a w 3 wystąpił nawrót objawów po ponownym zastosowaniu produktu. W piśmiennictwie opisano ponadto 6 wystarczająco dobrze udokumentowanych przypadków, natomiast niedawno opublikowane w periodyku JAMA (marzec 2015) badanie kliniczno-kontrolne wskazuje na możliwy związek pomiędzy stosowaniem amiodaronu oraz zapaleniem trzustki (OR=1,53 (1,24–1,88)).

W oparciu o dostępne dane dotyczące amiodaronu PRAC uznał, że uzasadnione jest wprowadzenie zmian do informacji o produktach leczniczych wymienionych w załączniku do niniejszej oceny zawierających amiodaron.

CMDh zgadza się z wnioskami naukowymi sformułowanymi przez PRAC.

Podstawy do zalecenia zmiany warunków pozwolenia na dopuszczenie do obrotu

Na podstawie wniosków naukowych dotyczących amiodaronu CMDh jest zdania, że stosunek korzyści do ryzyka stosowania produktów leczniczych zawierających substancję aktywną amiodaron jest korzystny pod warunkiem wprowadzenia proponowanych zmian do informacji o produkcie.

Stanowisko CMDh jest następujące: należy dokonać modyfikacji pozwoleń na dopuszczenie do obrotu produktów, do których zastosowanie ma ta ocena PSUR. Zależnie od tego, czy dodatkowe produkty

lecznicze zawierające amiodaron są obecnie dopuszczone do obrotu w UE, czy są przedmiotem przyszłych procedur wydania pozwoleń na dopuszczenie do obrotu w UE, CMDh zaleca ich odpowiednią zmianę.

Załącznik II

**Zmiany w drukach informacyjnych produktu leczniczego zarejestrowanego
w procedurze narodowej**

Zmiany, jakie należy wprowadzić w odpowiednich punktach Charakterystyki Produktu Leczniczego

- Punkt 4.8 (wszystkie zawierające amiodaron produkty do podawania doustnego)

Poniższe działania niepożądane należy dodać do wymienionych pozycji zgodnie z klasyfikacją układów i narządów (SOC):

Zaburzenia układu immunologicznego

Częstość nieznana: **reakcja anafilaktyczna, wstrząs anafilaktyczny**

Zaburzenia żołądka i jelit:

Często: **zaparcie**

Niezbyt często: **suchość w ustach**

Częstość nieznana: **zapalenie trzustki (ostre)**

Zaburzenia metabolizmu i odżywiania

Częstość nieznana: **zmniejszenie łaknienia**

Zaburzenia układu nerwowego:

Częstość nieznana: **parkinsonizm, zaburzenia węchu**

Zaburzenia psychiatryczne:

Częstość nieznana: **majaczenie (w tym splątanie)**

Zaburzenia skóry i tkanki podskórnej:

Często: **wyprysk**

Częstość nieznana: **ciężkie reakcje skórne, jak toksyczne martwicze oddzielanie się naskórka (TEN), zespół Stevensa-Johnsona (SJS), pęcherzowe zapalenie skóry, reakcja polekowa z eozynofilią i objawami uogólnionymi (DRESS).**

- Punkt 4.8 (wszystkie zawierające amiodaron produkty do podawania dożylnego)

Poniższe działania niepożądane należy dodać do wymienionych pozycji zgodnie z klasyfikacją układów i narządów (SOC):

Zaburzenia żołądka i jelit:

Częstość nieznana: **zapalenie trzustki (ostre)**

Zaburzenia psychiczne:

Częstość nieznana: **majaczenie (w tym splątanie)**

Zaburzenia skóry i tkanki podskórnej:

Często: **wyprysk**

Częstość nieznana: ciężkie reakcje skórne, jak toksyczne martwicze oddzielanie się naskórka (TEN) lub zespół Stevensa-Johnsona (SJS), pęcherzowe zapalenie skóry i reakcja polekowa z eozynofilią i objawami uogólnionymi (DRESS).

Zmiany, jakie należy wprowadzić w odpowiednich punktach Ulotki dla pacjenta

Poniższe działania niepożądane leków należy dodać w punkcie 4. Ulotki dla pacjenta wszystkich zawierających amiodaron produktów do podawania doustnego:

Często (mogą wystąpić nie częściej niż u 1 na 10 pacjentów)

Zaparcie

Swędząca, czerwona wysypka (wyprysk)

Niezbyt często (mogą wystąpić nie częściej niż u 1 na 100 pacjentów)

Suchość w jamie ustnej.

Częstość nieznana (nie może być oszacowana na podstawie dostępnych danych)

Ciężkie reakcje alergiczne (reakcja anafilaktyczna, wstrząs anafilaktyczny); nagłe zapalenie trzustki [zapalenie trzustki (ostre)]; zmniejszenie łaknienia; nietypowe ruchy mięśni; sztywność; drżenie i niepokój ruchowy (parkinsonizm); nieprawidłowe odczuwanie zapachów (parosmia); splątanie (majaczenie); reakcje skórne zagrażające życiu charakteryzujące się występowaniem wysypki, pęcherzy, złuszczeniem się skóry i bólem [toksyczne martwicze oddzielanie się naskórka (TEN), zespół Stevensa-Johnsona (SJS), pęcherzowe zapalenie skóry, reakcja polekowa z eozynofilią i objawami uogólnionymi (DRESS)].

Poniższe działania niepożądane leków należy dodać w punkcie 4 Ulotki dla pacjenta wszystkich zawierających amiodaron produktów do podawania dożylnego:

Często (mogą wystąpić nie częściej niż u 1 na 10 pacjentów)

Swędząca, czerwona wysypka (wyprysk)

Częstość nieznana (nie może być oszacowana na podstawie dostępnych danych)

Nagłe zapalenie trzustki [zapalenie trzustki (ostre)]; splątanie (majaczenie); reakcje skórne zagrażające życiu charakteryzujące się występowaniem wysypki, pęcherzy, złuszczeniem się skóry i bólem [toksyczne martwicze oddzielanie się naskórka (TEN), zespołem Stevensa-Johnsona (SJS), pęcherzowym zapaleniem skóry, reakcją polekowa z eozynofilią i objawami uogólnionymi (DRESS)].

Załącznik III

Harmonogram wdrażania niniejszego stanowiska

Harmonogram wprowadzania postanowienia w życie

Przyjęcie postanowienia przez CMDh:	Posiedzenie CMDh w lipcu
Przekazanie tłumaczeń załączników do postanowienia właściwym organom krajowym:	5 września 2015 r.
Wprowadzenie postanowienia w życie przez państwa członkowskie	4 listopada 2015 r.

Anexo I

**Conclusões científicas e fundamentos para a alteração dos termos
da Autorização de Introdução no Mercado**

Conclusões científicas

Tendo em conta o Relatório de Avaliação PRAC no PSUR para a amiodarona, as conclusões científicas são as seguintes:

Anafilaxia/ reação anafilática (apenas para a formulação oral)

Foram revistos 270 casos espontâneos de anafilaxia: 21 casos em que não existem explicações alternativas e 4 com tempo compatível para início e tempo de suspensão positivos, dos quais 1 com teste alergológico IgE específico positivo para amiodarona. Sabe-se que a anafilaxia, incluindo o choque anafilático, tem sido notificada com o uso de amiodarona (fonte: Micromedex). O choque anafilático já está mencionado como uma Reação Adversa (RA) muito rara no Resumo das Características do Medicamento (RCM) dos produtos que contenham amiodarona por via intravenosa.

Com base nos dados existentes, o choque anafilático deve ser adicionado à secção 4.8 do RCM de todos os comprimidos que contenham amiodarona com uma frequência de "desconhecido".

Sintomas de Parkinsonismo (apenas para a formulação oral)

Foram revistos um total de 44 casos de notificação de Parkinsonismo ou de sintomas associados; 27 desses casos foram com a formulação oral. Em 7 casos a cronologia é possível e não foi encontrada nenhuma alternativa e em 26 casos a cronologia é possível, no entanto condições associadas podem fornecer explicações alternativas.

Na literatura científica, há dois artigos relevantes sobre esta associação e em vários livros (Martindale, Meyler de e Micromedex) é mencionado que o tremor parkinsoniano, a ataxia e a acinésia e bradicinésia foram notificados no tratamento com amiodarona.

Com base nas evidências existentes, onde o papel causal de amiodarona pode ser possível e existem relatos na literatura científica mundial e principais livros didáticos de farmacovigilância, "Parkinsonismo" deve ser adicionado à secção 4.8 do RCM de todos os comprimidos de amiodarona com uma frequência de "desconhecido".

Parosmia (alteração do olfato) (apenas para a formulação oral)

Foram analisados um total de 20 casos: um com uma exposição repetida positiva e 14 onde foi considerado uma possível cronologia. Duas publicações relataram a associação de amiodarona e alterações no olfato. Num estudo retrospectivo nos EUA, a alteração do olfato tem sido notificada em 1-3% dos doentes tratados com amiodarona oral.

Com base nas evidências existentes, "parosmia" deve ser adicionada à secção 4.8 do RCM de todos os comprimidos que contenham amiodarona com uma frequência de "desconhecido".

Confusão / delírio (todas as formulações)

Foram recebidos noventa e sete (97) casos dos quais quatro relataram uma exposição repetida positiva, 29 casos com tempo compatível para início e tempo de suspensão, e 7 casos com uma cronologia compatível. Confusão / delírio são mencionados em vários livros de texto como (Martindale, Meyler e Micromedex), no entanto, não tem sido identificada plausibilidade biológica.

Com base nas evidências apresentadas, confusão / delírio deve ser adicionado à secção 4.8 do RCM de todos os produtos que contenham amiodarona com uma frequência de "desconhecido".

Obstipação (apenas para os comprimidos)

Foram revistos sessenta e sete (67) casos de obstipação, dos quais 40 ocorreram com amiodarona via oral; 10 casos sem explicação alternativa e com tempo de suspensão positivo. Em dois ensaios clínicos a "obstipação" foi relatada de forma desproporcional no grupo da amiodarona: no *European Myocardial Infarction Amiodarone Trial* (EMIAT), a obstipação foi observada em 0,50% com placebo em comparação com 1,08% com amiodarona, e no estudo *DIONYSIS*, a obstipação foi observada em 0,8% com dronedarona e 4,7% com amiodarona.

Com base nas evidências existentes, "obstipação" deve ser adicionada à seção 4.8 do RCM dos produtos que contenham amiodarona oral.

Boca seca (apenas para os comprimidos)

Foram revistas vinte e nove (29) notificações espontâneas, das quais 9 casos mostraram uma possível relação com o fármaco. O ensaio clínico EMIAT também mostrou um aumento do número de eventos no grupo da amiodarona versus placebo (0,81% (n = 6), contra 0,13% (n = 1)).

Com base nesta evidência, "boca seca" deve ser adicionado à seção 4.8 do RCM de todos os produtos que contenham amiodarona oral. A frequência deve ser baseada nos dados fornecidos a partir de ensaios clínicos, o que significa que é adequada uma frequência de "pouco frequente".

Eczema (todas as formulações)

Foram revistas quarenta e uma (41) notificações de pós-comercialização possivelmente relacionadas. No estudo *DIONYSIS*, dermatite e eczema foram notificados com uma incidência global de 1,6% em ambos os grupos.

Com base nas incidências notificadas dos ensaios clínicos e o fato do eczema já estar listado para um produto da mesma classe (dronedarona), além da existência de 41 notificações pós-comercialização possivelmente relacionadas, "eczema" deve ser adicionado à seção 4.8 do RCM de todos os produtos que contenham amiodarona com uma frequência de "frequente".

Diminuição do apetite

Foram revistos cento e cinquenta e quatro (154) casos de diminuição do apetite com amiodarona oral com uma possível cronologia. Em sete casos, não foram encontrados fatores de confusão; 3 com tempo de suspensão positivo. Foi observada anorexia em ensaios clínicos no grupo tratado com amiodarona (estudo EMIAT). A perda de apetite e a anorexia foram também observadas num estudo retrospectivo.

Com base nos dados apresentados, "diminuição de apetite" deve ser adicionada ao RCM de amiodarona com uma frequência de "desconhecido".

Reações cutâneas graves, nomeadamente Necrólise Epidérmica Tóxica (NET) e Síndrome de Stevens Johnson (SSJ) (todas as formulações)

Existem 13 casos com cronologia sugestiva para Dermatite Bolhosa, no entanto alguns casos contêm vários fármacos concomitantes e co-suspeitos que podem fornecer explicações alternativas (especialmente vancomicina, sulfametoxazol / trimetoprim, furosemda).

Para o Eritema Multiforme (EM), houve 6 casos com cronologia sugestiva, falta de explicações alternativas e 2 com tempo de suspensão positivo, porém estes ocorreram

durante o tratamento para a Reação Adversa Medicamentosa (RAM) e a resposta ao tempo de suspensão não pode ser totalmente atribuída ao fármaco.

Para o SSJ, houve 12 casos, dos quais um potencial tempo de suspensão positivo (uma vez que todos os fármacos foram interrompidos, é difícil de averiguar a causalidade) e a maioria dos casos foram confundidos com fármacos co-suspeitos.

Para a NET, houve 14 casos, dos quais há um tempo de suspensão positivo, uma recorrência na ausência de tratamento, um caso que começou após a cessação da amiodarona e, em pelo menos 11 casos, fármacos co-suspeitos dificultaram a atribuição de causalidade. No entanto, parece que os outros fármacos foram usados de forma crónica, o que favorece um papel causal para a amiodarona.

A evidência é bastante limitada, no entanto, considerando a alta taxa de mortalidade e que o papel causal da amiodarona não pode ser excluído, é recomendada a adição destas reações no RCM de ambas as formulações, com uma frequência de "desconhecido".

Reação medicamentosa com Eosinofilia e Sintomas Sistémicos (DRESS) (todas as formulações)

Todos os 13 casos recebidos têm fármacos co-suspeitos, alguns deles conhecidos por estarem associados com DRESS (por exemplo, alopurinol vancomicina). No entanto, com base na cronologia e na descrição do caso, não é possível refutar um possível nexo de causalidade e, por conseguinte, é acordada a inclusão de DRESS no RCM para ambas as formulações.

Pancreatite

Foram analisados um total de 60 casos confirmados clinicamente, 49 notificados com amiodarona oral. 25 têm uma cronologia sugestiva e 3 têm uma exposição repetida positiva. Além disso, foram relatados 6 casos razoavelmente bem documentados na literatura e um estudo de caso-controle recentemente publicado no JAMA em Março de 2015 que também indica uma potencial associação de amiodarona com pancreatite (OR = 1,53 (1,24-1,88)).

Assim, tendo em conta os dados disponíveis sobre a amiodarona, o PRAC considerou que eram justificadas alterações à informação do produto dos medicamentos que contêm amiodarona listados no anexo deste relatório de avaliação.

O CMDh concorda com as conclusões científicas feitas pelo PRAC.

Fundamentos para a alteração dos termos da Autorização de Introdução no Mercado (s)

Com base nas conclusões científicas para a amiodarona, a opinião do CMDh é que a relação risco-benefício dos medicamentos que contêm a substância ativa amiodarona é favorável às alterações propostas para a informação do produto.

O CMDh defende que as Autorizações de Introdução no Mercado de produtos no âmbito desta avaliação única do PSUR devem ser alteradas. Na medida em que há mais medicamentos contendo amiodarona atualmente autorizados na UE ou estão sujeitos a futuros processos de autorização na UE, o CMDh recomenda que os termos das Autorizações de Introdução no Mercado devem ser alterados.

Anexo II

**Alterações à informação do produto dos medicamentos autorizados
a nível nacional**

Alterações a serem incluídas nas secções relevantes do Resumo das Características do Medicamento

- Secção 4.8 (para todos os medicamentos que contenham amiodarona oral)

As seguintes reações adversas devem ser adicionadas à lista de Classes de Sistemas de Órgãos e listadas da seguinte forma:

Doenças do sistema imunitário

Desconhecido: **Reação anafilática, choque anafilático**

Doenças gastrointestinais:

Frequente: **Obstipação**

Pouco frequente: **Boca seca**

Desconhecido: **Pancreatite (aguda)**

Doenças do metabolismo e da nutrição

Desconhecido: **Diminuição do apetite**

Doenças do sistema nervoso:

Desconhecido: **Parkinsonismo, parosmia**

Perturbações do foro psiquiátrico:

Desconhecido: **Delírio (incluindo confusão)**

Afeções dos tecidos cutâneos e subcutâneos

Frequente: **eczema**

Desconhecido: **reações cutâneas graves como Necrose Epidérmica Tóxica (NET), Síndrome de Stevens-Johnson (SSJ), dermatite bolhosa, reação ao fármaco com eosinofilia e sintomas sistémicos (DRESS).**

- Secção 4.8 (para todos os medicamentos que contenham amiodarona IV)

As seguintes reações adversas devem ser adicionadas à lista de Classes de Sistemas de Órgãos e listadas da seguinte forma:

Doenças gastrointestinais:

Desconhecido: **Pancreatite (aguda)**

Perturbações do foro psiquiátrico:

Desconhecido: **Delírio (incluindo confusão)**

Afeções dos tecidos cutâneos e subcutâneos

Frequente: **eczema**

Desconhecido: **reações cutâneas graves como Necrose Epidérmica Tóxica (NET), Síndrome de Stevens-Johnson (SSJ), dermatite bolhosa, reação ao fármaco com eosinofilia e sintomas sistémicos (DRESS).**

Alterações a serem incluídas nas secções relevantes do Folheto Informativo

As seguintes reações adversas devem ser adicionadas à secção 4 do folheto informativo de todos os produtos que contenham amiodarona oral:

Frequentes (podem afetar até 1 em cada 10 pessoas):

Obstipação.

Comichão, prurido vermelho (eczema)

Pouco frequentes (podem afetar até 1 em cada 100 pessoas):

Boca seca.

Desconhecido (a frequência não pode ser calculada a partir dos dados disponíveis):

Reacção alérgica grave (reação anafilática, choque anafilático); inflamação aguda do pâncreas (pancreatite (aguda)); diminuição do apetite; movimentos musculares involuntários, rigidez, agitação e inquietação (parkinsonismo); sentido anormal de cheiro (parosmia); confusão (delirium); reações cutâneas com risco de vida caracterizadas por prurido, bolhas, descamação da pele e dor (Necrose Epidérmica Tóxica (NET), Síndrome de Stevens-Johnson (SSJ), dermatite bolhosa, reação ao fármaco com eosinofilia e sintomas sistémicos (DRESS).

As seguintes reações adversas devem ser adicionadas à secção 4 do folheto informativo de todos os produtos que contenham amiodarona IV:

Frequentes (podem afetar até 1 em cada 10 pessoas):

Comichão, prurido vermelho (eczema)

Desconhecido (a frequência não pode ser calculada a partir dos dados disponíveis):

Inflamação aguda do pâncreas (pancreatite (aguda)); confusão (delirium); reações cutâneas com risco de vida caracterizadas por prurido, bolhas, descamação da pele e dor (Necrose Epidérmica Tóxica (NET), Síndrome de Stevens-Johnson (SSJ), dermatite bolhosa, reação ao fármaco com eosinofilia e sintomas sistémicos (DRESS).

Anexo III

Calendário para a implementação da presente decisão

Calendário para a implementação da decisão

Aprovação da decisão do CMDh:	Reunião CMDh Julho
Transmissão às Autoridades Competentes Nacionais das traduções dos anexos da decisão:	5 Setembro 2015
Implementação da decisão pelos Estados-Membros:	4 Novembro 2015

Anexa I

**Concluzii științifice și motive care recomandă modificarea termenilor
autorizațiilor de punere pe piață**

Concluzii științifice

Având în vedere Raportul de evaluare a RPAS-ului pentru amiodaronă transmis de Comitetul de farmacovigilență pentru evaluarea riscului (PRAC), concluziile științifice sunt după cum urmează:

Anafilaxie/reacție anafilactoidă (numai pentru formularea cu administrare orală)

Au fost revizuite 270 de cazuri de anafilaxie, raportate spontan: 21 de cazuri în care nu au existat explicații alternative și 4 cazuri cu timp până la debut compatibil (TTO - *time to onset*) și cu ameliorare la întreruperea tratamentului (*dechallenge* pozitiv), dintre care 1 caz cu rezultat pozitiv la testarea alergologică a IgE specifice împotriva amiodaronei. Se cunoaște faptul că apariția anafilaxiei, inclusiv a șocului anafilactic, a fost raportată în cazul administrării amiodaronei (sursa: Micromedex). Șocul anafilactic este deja menționat ca reacție adversă (RA) foarte rară în Rezumatul caracteristicilor produsului (RCP) medicamentelor care conțin amiodaronă, administrate intravenos (i.v.).

Pe baza datelor prezentate, „șocul anafilactic” trebuie adăugat la pct. 4.8 din RCP-ul tuturor comprimatelor care conțin amiodaronă, cu frecvența „cu frecvență necunoscută”.

Simptome de parkinsonism (numai pentru formularea cu administrare orală)

Au fost revizuite în total 44 de cazuri în care a fost raportată apariția parkinsonismului sau a simptomelor asociate; 27 dintre aceste cazuri au apărut pentru formularea cu administrare orală. În 7 cazuri, a existat o posibilă legătură cronologică cu administrarea și nu s-a găsit o explicație alternativă, iar în 26 de cazuri, a existat o posibilă legătură cronologică cu administrarea, însă afecțiunile asociate pot oferi explicații alternative.

În literatura științifică, există două articole relevante cu privire la această asociere, iar în mai multe cărți de referință (Martindale, Meyler's și Micromedex) se menționează că tremorul parkinsonian, ataxia, akinezia și bradikinezia au fost raportate în cazul terapiei cu amiodaronă.

Pe baza dovezilor prezentate, în care este posibilă o legătură de cauzalitate cu administrarea amiodaronei, și a raportărilor din literatura științifică mondială și din principalele cărți de referință de farmacovigilență, „parkinsonismul” trebuie adăugat în RCP, la pct. 4.8, pentru toate comprimatele care conțin amiodaronă, cu frecvența „cu frecvență necunoscută”.

Parosmie (sensibilitate olfactivă anormală) (numai pentru formularea cu administrare orală)

Au fost revizuite în total 20 de cazuri: un caz cu reapariția simptomelor la reluarea administrării (*rechallenge* pozitiv) și 14 cazuri în care legătura cu administrarea a fost considerată posibilă din punct de vedere cronologic. Două publicații au raportat o asociere între amiodaronă și afectarea sensibilității olfactive. Într-un studiu retrospectiv din SUA, sensibilitatea olfactivă anormală a fost raportată la 1-3% din pacienții tratați cu amiodaronă pe cale orală.

Pe baza dovezilor prezentate, „parosmia” trebuie adăugată la pct. 4.8 din RCP-ul tuturor comprimatelor care conțin amiodaronă, cu frecvența „cu frecvență necunoscută”.

Confuzie/delir (pentru toate formulările)

Au fost primite nouăzeci și șapte (97) de cazuri, dintre care la patru s-a raportat reapariția simptomelor la reluarea administrării (*rechallenge* pozitiv), 29 de cazuri au avut un timp până la debut compatibil și au prezentat ameliorare la întreruperea tratamentului, iar 7 cazuri au avut cronologie compatibilă. Confuzia/delirul sunt menționate în diferite cărți de referință (cum sunt Martindale, Meyler's și Micromedex); cu toate acestea, nu s-a identificat plauzibilitate din punct de vedere biologic.

Pe baza dovezilor prezentate, „confuzia/delirul” trebuie adăugate la pct. 4.8 din RCP-ul tuturor medicamentelor care conțin amiodaronă, cu frecvența „cu frecvență necunoscută”.

Constipație (numai pentru comprimat)

Au fost revizuite șaiszeci și șapte (67) de cazuri de constipație, dintre care 40 au apărut în cazul amiodaronei administrată oral; 10 cazuri fără explicație alternativă și cu ameliorare la întreruperea tratamentului. În cadrul a 2 studii clinice, „constipația” a fost raportată disproporționat în grupul cu amiodaronă: în studiul *European Myocardial Infarction Amiodarone Trial* (EMIAT), apariția constipației a fost observată la 0,50% din pacienții la care s-a administrat placebo, comparativ cu

1,08% din pacienții tratați cu amiodaronă, iar în studiul DIONYSOS, apariția constipației a fost observată la 0,8% din pacienții tratați cu dronedaronă și la 4,7% din pacienții tratați cu amiodaronă.

Pe baza dovezilor prezentate, „constipația” trebuie adăugată la pct. 4.8 din RCP-ul medicamentelor care conțin amiodaronă, administrate oral.

Xerostomie (numai pentru comprimat)

Au fost revizuite douăzeci și nouă (29) de raportări spontane, dintre care 9 cazuri au demonstrat o posibilă relație cu administrarea medicamentului. În studiul clinic EMIAT, s-a evidențiat, de asemenea, un număr mai mare de evenimente în grupul tratat cu amiodaronă, față de grupul la care s-a administrat placebo (0,81% (n=6), față de 0,13% (n=1)).

Pe baza acestor dovezi, „xerostomia” trebuie adăugată la pct. 4.8 pentru toate medicamentele care conțin amiodaronă, administrate oral. Frecvența trebuie să se bazeze pe datele provenite din studiile clinice, ceea ce înseamnă că frecvența „mai puțin frecvente” este adecvată.

Eczemă (pentru toate formulările)

Au fost revizuite patruzeci și unu (41) de raportări după punerea pe piață, posibil legate de administrarea medicamentului. În studiul DIONYSOS, dermatita și eczema au fost raportate cu o incidență globală de 1,6% în ambele grupuri.

Pe baza incidenței raportate în cadrul studiilor clinice și având în vedere faptul că eczema este menționată deja pentru un medicament al aceleiași clase (dronedaronă) și, în plus, având în vedere existența a 41 de raportări după punerea pe piață, posibil legate de administrarea medicamentului, „eczema” trebuie adăugată la pct. 4.8 pentru toate medicamentele care conțin amiodaronă, cu frecvența „frecvente”.

Scăderea poftei de mâncare

Au fost revizuite o sută cincizeci și patru (154) de cazuri de scădere a poftei de mâncare pentru amiodarona administrată oral, cu o posibilă legătură cronologică cu administrarea. În 7 cazuri, nu au fost identificați factori intricati; 3 cazuri au prezentat ameliorare la întreruperea administrării. În studiile clinice, anorexia a fost observată în grupul tratat cu amiodaronă (studiul EMIAT). De asemenea, pierderea poftei de mâncare și anorexia au fost observate în cadrul unui studiu retrospectiv.

Pe baza datelor prezentate, „scăderea poftei de mâncare” trebuie adăugată în RCP-ul amidaronei, cu frecvența „cu frecvență necunoscută”.

Reacții cutanate severe, cu precădere necroliza epidermică toxică (NET) și sindromul Stevens-Johnson (SSJ) (pentru toate formulările)

Pentru dermatita buloasă, există 13 cazuri cu cronologie sugestivă; cu toate acestea, cazurile conțin mai multe medicamente administrate concomitent și suspectate în aceeași măsură, care pot oferi explicații alternative (în special vancomicină, sulfametoxazol/trimetoprim, furosemidă).

Pentru eritemul polimorf (EP), au existat 6 cazuri cu cronologie sugestivă, absența explicațiilor alternative și 2 situații de ameliorare la întreruperea administrării; cu toate acestea, au apărut în timpul tratamentului RA, iar ameliorarea nu poate fi atribuită, în totalitate, întreruperii administrării medicamentului.

Pentru SSJ, au existat 12 cazuri, dintre care unul cu posibilă ameliorare la întreruperea administrării (deoarece a fost oprită administrarea tuturor medicamentelor, este greu de stabilit cauzalitatea), iar în majoritatea cazurilor au existat medicamente asociate, suspectate în aceeași măsură.

Pentru NET, au existat 14 cazuri, dintre care unul cu ameliorare la întreruperea administrării, un caz de reapariție în absența tratamentului, un caz cu debut după încetarea administrării de amiodaronă și în cel puțin 11 cazuri medicamentele suspectate în aceeași măsură au complicat atribuirea cauzalității. Cu toate acestea, se pare că celelalte medicamente erau utilizate cronic, ceea ce a susținut legătura de cauzalitate cu administrarea amidaronei.

Dovezile sunt destul de limitate; cu toate acestea, având în vedere incidența crescută a letalității și faptul că legătura de cauzalitate cu administrarea amiodaronei nu poate fi exclusă, se recomandă adăugarea acestor reacții în RCP-ul ambelor formulări, cu frecvența „cu frecvență necunoscută”.

Reacție la medicament cu eozinofilie și simptome sistemice (DRESS) (pentru toate formulările)

Toate cele 13 cazuri primite au avut medicamente suspectate în aceeași măsură, dintre care unele cunoscute că se asociază cu DRESS (de exemplu alopurinol, vancomicină). Cu toate acestea, având în vedere cronologia și descrierea cazurilor, nu este posibilă respingerea unei posibile legături de cauzalitate și, prin urmare, este convenită includerea DRESS în RCP-ul ambelor formulări.

Pancreatită

Au fost analizate în total 60 de cazuri confirmate medical, 49 raportate pentru amiodarona administrată oral. 25 au prezentat o cronologie sugestivă, iar 3 au prezentat reapariția simptomelor la realuarea administrării. Mai mult, au fost raportate în literatură 6 cazuri documentate rezonabil de bine, iar un studiu caz-control recent, publicat în JAMA în martie 2015, a indicat, de asemenea, o potențială asociere a amiodaronei cu apariția pancreatitei (RR=1,53 (1,24-1,88)).

Prin urmare, având în vedere datele disponibile privind amiodarona, PRAC consideră că modificările informațiilor despre medicamentele care conțin amiodaronă, prezentate în anexa acestui raport de evaluare, au fost necesare.

Grupul de coordonare pentru procedurile de recunoaștere mutuală și descentralizată pentru medicamentele de uz uman (CMDh) este de acord cu concluziile științifice formulate de PRAC.

Motive care recomandă modificarea termenilor Autorizației(Autorizațiilor) de punere pe piață

Pe baza concluziilor științifice pentru amiodaronă, opinia CMDh este că raportul beneficiu-risc al medicamentelor care conțin substanța activă amiodaronă este favorabil, cu condiția includerii modificărilor propuse în informațiile despre medicament.

CMDh a fost de acord cu acest punct de vedere, că trebuie modificați termenii autorizațiilor de punere pe piață ale medicamentelor care fac obiectul acestei proceduri de evaluare unică a RPAS-ului. În măsura în care alte medicamente care conțin amiodaronă sunt autorizate în prezent în Uniunea Europeană (UE) sau vor face obiectul unor proceduri ulterioare de autorizare în UE, CMDh recomandă ca termenii unor astfel de autorizații să fie modificați corespunzător.

Anexa II

**Amendamente la informațiile despre medicament ale medicamentelor
autorizate prin procedură națională**

Amendamente care trebuie incluse la punctele relevante din Rezumatul Caracteristicilor Produsului

- Pct. 4.8 (pentru toate medicamentele care conțin amiodaronă, administrate oral)

Următoarele reacții adverse trebuie adăugate la categoria corespunzătoare a clasificării pe aparate, sisteme și organe și prezentate după cum urmează:

Tulburări ale sistemului imunitar:

Cu frecvență necunoscută: **reacție anafilactică, șoc anafilactic**

Tulburări gastro-intestinale:

Frecvente: **constipație**

Mai puțin frecvente: **xerostomie**

Cu frecvență necunoscută: **pancreatită (acută)**

Tulburări metabolice și de nutriție:

Cu frecvență necunoscută: **scădere a poftei de mâncare**

Tulburări ale sistemului nervos:

Cu frecvență necunoscută: **parkinsonism, parosmie**

Tulburări psihice:

Cu frecvență necunoscută: **delir (inclusiv confuzie)**

Afecțiuni cutanate și ale țesutului subcutanat:

Frecvente: **eczemă**

Cu frecvență necunoscută: **reacții cutanate severe, cum sunt necroliza epidermică toxică (NET), sindromul Stevens-Johnson (SSJ), dermatita buloasă, reacția la medicament cu eozinofilie și simptome sistemice (DRESS).**

- Pct. 4.8 (pentru toate medicamentele care conțin amiodaronă, administrate i.v.)

Următoarele reacții adverse trebuie adăugate la categoria corespunzătoare a clasificării pe aparate, sisteme și organe și prezentate după cum urmează:

Tulburări gastro-intestinale:

Cu frecvență necunoscută: **pancreatită (acută)**

Tulburări psihice:

Cu frecvență necunoscută: **delir (inclusiv confuzie)**

Afecțiuni cutanate și ale țesutului subcutanat:

Frecvente: **eczemă**

Cu frecvență necunoscută: **reacții cutanate severe, cum sunt necroliza epidermică toxică (NET)/sindromul Stevens-Johnson (SSJ), dermatita buloasă și reacția la medicament cu eozinofilie și simptome sistemice (DRESS).**

Amendamente care trebuie incluse la punctele relevante din Prospect

Următoarele AR trebuie adăugate la pct. 4 din prospectul tuturor medicamentelor care conțin amiodaronă, administrate oral:

Frecvente (pot afecta până la 1 din 10 persoane):

Constipație

Erupție pe piele de culoare roșie, însoțită de mâncărime (eczemă)

Mai puțin frecvente (pot afecta până la 1 din 100 de persoane):

Uscăciune a gurii

Cu frecvență necunoscută (frecvența nu poate fi estimată din datele disponibile):

Reacții alergice severe (reacție anafilactică, șoc anafilactic); inflamație bruscă a pancreasului (pancreatită (acută)); scădere a poftei de mâncare; mișcări neobișnuite ale mușchilor, rigiditate, tremurături și neliniște (parkinsonism); simț anormal al mirosului (parosmie); confuzie (delir); reacții pe piele care pun în pericol viața, caracterizate prin erupție pe piele, apariție de vezicule, decolare a pielii și durere (necroliză epidermică toxică (NET), sindrom Stevens-Johnson (SSJ), dermatită buloasă, reacție la medicament cu eozinofilie și simptome sistemice (DRESS)).

Următoarele RA trebuie adăugate la pct. 4 din prospectul tuturor medicamentelor care conțin amiodaronă, administrate i.v.:

Frecvente (pot afecta până la 1 din 10 persoane):

Erupție pe piele de culoare roșie, însoțită de mâncărime (eczemă)

Cu frecvență necunoscută (frecvența nu poate fi estimată din datele disponibile):

Inflamație bruscă a pancreasului (pancreatită (acută)); confuzie (delir); reacții pe piele care pun în pericol viața, caracterizate prin erupție pe piele, apariție de vezicule, decolare a pielii și durere (necroliză epidermică toxică (NET), sindrom Stevens-Johnson (SSJ), dermatită buloasă, reacție la medicament cu eozinofilie și simptome sistemice (DRESS)).

Anexa III

Calendarul de implementare a acestei poziții

Calendarul de implementare a acordului

Adoptarea acordului CMDh:	Întrunirea CMDh din iulie
Transmiterea către Autoritățile Competente Naționale a traducerii anexelor acordului:	5 septembrie 2015
Implementarea acordului de către Statele Membre:	4 noiembrie 2015

Príloha I

Vedecké závery a dôvody zmeny podmienok rozhodnutia o registrácii

Vedecké závery

Vzhľadom na hodnotiacu správu Výboru pre posúdenie rizík liekov (PRAC) o periodicky aktualizovaných správach o bezpečnosti lieku (PSUR) pre amiodarón sú vedecké závery nasledovné:

Anafylaxia/anafylaktoidná reakcia (iba perorálne liekové formy)

Bolo preskúmaných 270 spontánnych prípadov anafylaxie: 21 prípadov, u ktorých neexistuje alternatívne vysvetlenie a 4 s kompatibilným časom nástupu (time to onset, TTO) a pozitívnym de-challenge (DC; pozitívne pri vysadení liečby), z ktorých 1 má pozitívny IgE špecifický alergologický test na amiodarón. Je známe, že pri použití amiodarónu bola hlásená anafylaxia, vrátane anafylaktického šoku (zdroj: Micromedex). Anafylaktický šok je už v Súhrne charakteristických informácií lieku (SPC) pre lieky s obsahom amiodarónu na intravenózne (iv) podanie uvedený ako veľmi zriedkavá nežiaduca reakcia lieku (adverse drug reaction, ADR).

Na základe dostupných údajov sa má anafylaktický šok pridať do časti 4.8 SPC všetkých tabliet s obsahom amiodarónu s frekvenciou „neznáma“.

Symptómy Parkinsonovej choroby (iba perorálne liekové formy)

Celkovo bolo preskúmaných 44 prípadov Parkinsonovej choroby alebo súvisiacich symptómov; 27 týchto príznakov sa týkalo perorálnej formy. V 7 prípadoch je chronológia pravdepodobná, a nebola zistená žiadna alternatíva, a v 26 prípadoch je chronológia pravdepodobná, aj keď príslušné podmienky môžu poskytnúť alternatívne vysvetlenia.

Vo vedeckej literatúre existujú dva relevantné články ohľadom tejto spojitosti, a v niekoľkých učebniciach (Martindale, Meyler's a Micromedex) je zmienka, že v súvislosti s liečbou amiodarónom bol hlásený parkinsonovský tras, ataxia a akinéza a bradykinézia.

Na základe existujúcich dôkazov, v ktorých je kauzálna úloha amiodarónu pravdepodobná a údajov zo svetovej vedeckej literatúry a základných učebníc farmakovigilancie, sa má „Parkinsonizmus“ pridať do časti 4.8 SPC všetkých tabliet s obsahom amiodarónu s frekvenciou „neznáma“.

Parosmia (neobvyklá citlivosť čuchu) (iba perorálne liekové formy)

Celkovo bolo preskúmaných 20 prípadov: jeden s pozitívnym re-challenge (RC, opätovné nastavenie na liečbu) a 14 takých, kde sa chronologická súvislosť považovala za možnú. V dvoch publikáciách bola zaznamenaná spojitosť amiodarónu a neobvyklej citlivosti čuchu. V jednej retrospektívnej štúdii v USA bola zaznamenaná neobvyklá citlivosť čuchu u 1 – 3 % pacientov liečených perorálnou formou amiodarónu.

Na základe existujúcich dôkazov sa má „parosmia“ pridať do časti 4.8 SPC všetkých tabliet s amiodarónom s frekvenciou „neznáma“.

Zmätenosť/delírium (všetky liekové formy)

Bolo prijatých deväťdesiatšesť (97) prípadov, z ktorých štyri udávali pozitívny RC, 29 prípadov s kompatibilným TTO a DC a 7 prípadov s kompatibilnou chronológiou. Zmätenosť/delírium sú zmienené v rôznych učebniciach (Martindale, Meyler's and Micromedex), ale nebola identifikovaná žiadna biologická hodnovernosť.

Na základe existujúcich dôkazov sa má zmätenosť/delírium pridať do časti 4.8 SPC všetkých liekov s obsahom amiodarónu s frekvenciou „neznáma“.

Zápcha (iba tablety)

Bolo preskúmaných šesťdesiatšesť (67) prípadov zápchy, z ktorých 40 sa objavilo v spojení s perorálnym amiodarónom; 10 prípadov nemalo alternatívne vysvetlenie a malo pozitívne DC. V 2

klinických štúdiách bola v skupine s amiodarónom nadmerne hlásená „zápcha“: v European Myocardial Infarction Amiodarone Trial (EMIAT) bola pozorovaná zápcha u 0,50 % na placebe v porovnaní s 1,08 % na amiodaróne a v štúdii DIONYSIS bola pozorovaná zápcha u 0,8 % na dronedaróne a u 4,7 % na amiodaróne.

Na základe existujúcich dôkazov sa má „zápcha“ pridať do časti 4.8 SPC perorálnych liekov s obsahom amiodarónu.

Sucho v ústach (iba tablety)

Bolo preskúmaných dvadsaťdeväť (29) spontánnych hlásení, z ktorých 9 preukázalo možnú spojitosť s liekom. Klinická štúdia EMIAT tiež preukázala vyšší počet udalostí v skupine s amiodarónom v porovnaní s placebo skupinou (0,81 % (n=6) oproti 0,13 % (n=1)).

Na základe tohto dôkazu sa má „sucho v ústach“ pridať do časti 4.8 SPC všetkých perorálnych liekov s obsahom amiodarónu. Frekvencia vyplýva z údajov získaných z klinických skúšaní, čo znamená, že frekvencia „menej časté“ je vhodná.

Ekzém (všetky liekové formy)

Bolo preskúmaných štyridsaťjeden (41) pravdepodobne súvisiacich postmarketingových hlásení. V štúdii DIONYSOS boli hlásené dermatitída a ekzém s celkovou incidenciou 1,6 % v oboch skupinách.

Na základe počtu prípadov hlásených v klinických skúšaní a faktu, že ekzém je už zaznamenaný pre liečivo tej istej skupiny (dronedarón), a tiež 41 pravdepodobne súvisiacich postmarketingových hlásení sa má „ekzém“ pridať do časti 4.8 SPC všetkých liekov s obsahom amiodarónu s frekvenciou „častá“.

Znížená chuť do jedla

Bolo preskúmaných stopäťdesiatštyri (154) prípadov zníženej chuti do jedla spojených s perorálne užívaným amiodarónom s pravdepodobnou časovou súvislosťou. V 7 prípadoch neboli zistené žiadne pridružené faktory; 3 s pozitívnym DC. V klinických štúdiách (EMIAT štúdia), v skupine liečenej amiodarónom bola zaznamenaná anorexia. V retrospektívnej štúdii bola tiež zaznamenaná znížená chuť do jedla a anorexia.

Na základe dostupných údajov sa má „znížená chuť do jedla“ pridať do SPC amiodarónu s frekvenciou „neznáma“.

Závažné kožné reakcie, najmä toxická epidermálna nekrolýza (TEN) a Stevensov-Johnsonov syndróm (SJS) (všetky liekové formy)

Bolo zaznamenaných 13 prípadov bulóznej dermatitídy so sugestívnou chronológiou, avšak v týchto prípadoch pacienti súčasne užívali viac liekov, ktoré môžu poskytovať alternatívne vysvetlenia (najmä vankomycín, sulfametoxazol/trimetoprim, furosemid).

Bolo zaznamenaných 6 prípadov multiformného erytému (EM) so sugestívnou chronológiou, nedostatkom alternatívnych vysvetlení a 2 pozitívnymi DC, avšak tieto sa objavili počas liečby nežiaducej reakcie lieku a dechallenge nemôže byť plne pripisovaný lieku.

Bolo zaznamenaných 12 prípadov SJS, z ktorých jeden má potenciálne pozitívne DC (keďže boli vysadené všetky lieky, je ťažké zistiť príčinnú súvislosť) a väčšina prípadov je kvôli súčasne užívaným liekom mätúca.

Bolo zaznamenaných 14 prípadov TEN, z ktorých má jeden pozitívne DC, v jednom prípade opakovane absentuje liečba, jeden prípad sa začal po skončení liečby amiodarónom a aspoň v 11 prípadoch súčasne užívané lieky komplikujú stanovenie príčinnej súvislosti. Avšak zdá sa, že iné lieky boli používané dlhodobo, čo podporuje príčinnú súvislosť s amiodarónom.

Dôkaz je dosť obmedzený, avšak zvažujúc vysokú úmrtnosť, a že nemožno vylúčiť kauzálnu úlohu amiodarónu, odporúča sa pridať týchto reakcií do SPC oboch liekových foriem s frekvenciou „neznáma“.

Liekom vyvolané vyrážky s eozinofíliou a systémovými príznakmi (Drug reaction with Eosinophilia and Systemic Symptoms (DRESS) (všetky liekové formy)

Vo všetkých 13 zaznamenaných prípadoch boli súčasne užívané aj iné lieky, pričom niektoré z nich sú známe spojením s DRESS (napr. alopurinol, vankomycín). No jednako, na základe chronológie a popisu prípadu nie je možné vyvrátiť možnú príčinnú súvislosť a preto sa súhlasí so zahrnutím DRESS do SPC oboch liekových foriem.

Pankreatitída

Bolo analyzovaných celkovo 60 lekársky potvrdených prípadov, 49 zaznamenaných v spojení s perorálnym amiodarónom. 25 má sugestívnu chronológiu a 3 majú pozitívne RC. Navyše, v literatúre bolo opísaných 6 primerane dobre zdokumentovaných prípadov a nedávna prípadová kontrolná štúdia publikovaná v JAMA v marci 2015 tiež naznačila potenciálne spojenie amiodarónu s pankreatitídou (OR=1,53 (1,24-1,88).

Preto, vzhľadom na dostupné údaje týkajúce sa amiodarónu považuje PRAC zmeny v písomnej informácii o lieku s obsahom amiodarónu uvedené v prílohe tejto hodnotiacej správy za oprávnené.

Koordinačná skupina pre vzájomné uznávanie a decentralizované postupy (CMDh) súhlasí s vedeckými závermi PRAC.

Dôvody, na základe ktorých sa odporúča zmena podmienok rozhodnutia o registrácii

Na základe vedeckých záverov pre amiodarón je CMDh toho názoru, že pomer prínosu a rizika liekov obsahujúcich liečivo amiodarón je priaznivý za predpokladu, že budú prijaté navrhované zmeny v informáciách o lieku.

CMDh dospela k stanovisku, že rozhodnutia o registrácii liekov, ktorých sa týka jednotné hodnotenie PSUR, sa majú byť zmenené. CMDh odporúča takúto zmenu rozhodnutí o registrácii aj pre ďalšie lieky obsahujúce amiodarón, ktoré sú v súčasnej dobe registrované v Európskej únii, alebo sú predmetom budúcich schvaľovacích postupov v rámci EÚ.

Príloha II

Zmeny v informáciách o lieku pre národne registrované lieky

Do príslušných častí súhrnu charakteristických vlastností lieku majú byť zahrnuté uvedené zmeny

- Časť 4.8 (všetky perorálne formy liekov s obsahom amiodarónu)

Nasledovné nežiaduce reakcie majú byť pridané do uvedených tried orgánových systémov tak, ako je to uvedené nižšie:

Poruchy imunitného systému:

Neznáme: **Anafylaktická reakcia, anafylaktický šok**

Poruchy gastrointestinálneho traktu:

Časté: **Zápcha**

Menej časté: **Sucho v ústach**

Neznáme: **Pankreatitída (akútna)**

Poruchy metabolizmu a výživy:

Neznáme: **Znížená chuť do jedla**

Poruchy nervového systému:

Neznáme: **Parkinsonizmus, parosmia**

Psychické poruchy:

Neznáme: **Delírium (vrátane zmätenosti)**

Poruchy kože a podkožného tkaniva

Časté: **Ekzém**

Neznáme: **závažné kožné reakcie ako toxická epidermálna nekrolýza (TEN), Stevensov-Johnsonov syndróm (SJS), bulózna dermatitída, liekom vyvolané vyrážky s eozinofíliou a systémovými príznakmi (Drug reaction with eosinophilia and systematic symptoms, DRESS).**

- Časť 4.8 (všetky intravenózne formy liekov s obsahom amiodarónu)

Nasledovné nežiaduce reakcie majú byť pridané do uvedených tried orgánových systémov tak, ako je to uvedené nižšie:

Poruchy gastrointestinálneho traktu:

Neznáme: **Pankreatitída (akútna)**

Psychické poruchy:

Neznáme: **Delírium (vrátane zmätenosti)**

Poruchy kože a podkožného tkaniva

Časté: **Ekzém**

Neznáme: **závažné kožné reakcie ako toxická epidermálna nekrolýza (TEN), Stevensov-Johnsonov syndróm (SJS), bulózna dermatitída, liekom vyvolané vyrážky s eozinofíliou a systémovými príznakmi (Drug reaction with eosinophilia and systematic symptoms, DRESS).**

Do príslušných častí písomnej informácie pre používateľa majú byť zahrnuté uvedené zmeny

Nasledovné nežiaduce reakcie majú byť pridané do časti 4. Písomnej informácie pre používateľa všetkých perorálnych foriem liekov s obsahom amiodarónu:

Časté (môžu postihnúť až 1 z 10 ľudí):

Zápcha.

Svrbivá červená vyrážka (ekzém).

Menej časté (môžu postihnúť až 1 zo 100 ľudí):

Sucho v ústach.

Neznáme (nie je možné určiť z dostupných údajov):

Závažná alergická reakcia (anafylaktická reakcia, anafylaktický šok); náhly zápal pankreasu (pankreatitída (akútna)); znížená chuť do jedla; nezvyčajné pohyby svalov, stuhnutosť, tras a nepokoj (parkinsonizmus); neobvyklá citlivosť čuchu; zmätenosť (delírium); život ohrozujúce kožné reakcie charakterizované vyrážkou, pl'uzgiermi, olupovaním kože a bolesťou (toxická epidermálna nekrolýza (TEN), Stevensov-Johnsonov syndróm (SJS), bulózna dermatitída, liekom vyvolané vyrážky s eozinofiliou a systémovými príznakmi (Drug reaction with eosinophilia and systematic symptoms, DRESS).

Nasledovné nežiaduce reakcie majú byť pridané do časti 4. Písomnej informácie pre používateľa všetkých intravenózných foriem lieku s obsahom amiodarónu:

Časté (môžu postihnúť až 1 z 10 ľudí):

Svrbivá červená vyrážka (ekzém).

Neznáme (nie je možné určiť z dostupných údajov):

Náhly zápal pankreasu (pankreatitída (akútna)); zmätenosť (delírium); život ohrozujúce kožné reakcie charakterizované vyrážkou, pl'uzgiermi, olupovaním kože a bolesťou (toxická epidermálna nekrolýza (TEN), Stevensov-Johnsonov syndróm (SJS), bulózna dermatitída, liekom vyvolané vyrážky s eozinofiliou a systémovými príznakmi (Drug reaction with eosinophilia and systematic symptoms, DRESS).

Príloha III

Časový harmonogram na vykonanie tohto stanoviska

Časový harmonogram na vykonanie dohody

Prijatie dohody CMDh:	Júlové zasadnutie CMDh
Zaslanie prekladov príloh k dohode príslušným vnútroštátnym orgánom:	5 September 2015
Vykonanie dohody členskými štátmi (predloženie žiadosti o zmenu držiteľom rozhodnutia o registrácii):	4 November 2015

Priloga I

Znanstveni zaključki in podlaga za spremembo pogojev dovoljenj za promet z zdravilom

Znanstveni zaključki

Upošteva je poročilo Odbora za oceno tveganja na področju farmakovigilance (PRAC) o oceni PSUR za amiodaron so znanstveni zaključki naslednji:

Anafilaksija/anafilaktoidna reakcija (samo peroralne oblike)

Pregledanih je bilo 270 primerov anafilaksije: 21 primerov, pri katerih ni bilo druge razlage, in 4 s kompatibilnim časom do pojava (TTO – *time to onset*) ter pozitivno deprovokacijo (DC – *de-challenge*), od tega 1 z alergološkim testom IgE specifično pozitivnim za amiodaron. Znani so opisani primeri anafilaksije, vključno z anafilaktičnim šokom, med uporabo amiodarona (vir: Micromedex). Anafilaktični šok je že naveden kot zelo redek neželen učinek v povzetku glavnih značilnosti zdravila (SmPC) za intravenska (i.v.) zdravila, ki vsebujejo amiodaron.

Glede na predstavljene podatke je treba anafilaktični šok dodati v poglavje 4.8 SmPC vseh tablet, ki vsebujejo amiodaron, z „neznano“ pogostnostjo.

Simptomi parkinsonizma (samo peroralne oblike)

Pregledanih je bilo skupno 44 opisanih primerov parkinsonizma ali z njim povezanih simptomov; 27 teh primerov je bilo zabeleženih med uporabo peroralnih oblik. V 7 primerih je kronologija možna in ni bilo druge razlage, v 26 primerih pa je kronologija možna, vendar so spremljajoče bolezni lahko alternativna razlaga.

V znanstveni literaturi sta dva relevantna članka o tej povezavi, več učbenikov (Martindale, Meyler's in Micromedex) pa omenja, da so bili med zdravljenjem z amiodaronom opisani parkinsonski tremor, ataksija in akinezija ter bradikinezija.

Glede na predstavljene dokaze, po katerih bi bila vzročna vloga amiodarona možna, ter poročila v svetovni znanstveni literaturi in glavnih farmakovigilančnih učbenikih, je treba v poglavje 4.8 SmPC za vse tablete, ki vsebujejo amiodaron, dodati "parkinsonizem" z „neznano“ pogostnostjo.

Parozmija (nenormalno zaznavanje vonjev) (samo peroralne oblike)

Pregledanih je bilo skupno 20 primerov: eden s pozitivno ponovno provokacijo (RC – *re-challenge*) in 14, pri katerih je bila kronologija možna. Dve publikaciji navajata povezanost amiodarona in sprememb voha. V retrospektivni študiji v ZDA so nenormalno zaznavanje vonjev zabeležili pri 1 do 3 % bolnikov, zdravljenih s peroralnim amiodaronom.

Glede na predstavljene dokaze je treba učinek "parozmija" dodati v poglavje 4.8 SmPC vseh tablet z amiodaronom z „neznano“ pogostnostjo.

Zmedenost/delirij (vse oblike)

Prejetih je bilo 97 primerov, od katerih so v 4 primerih poročali o pozitivni RC, 29 primerov je imelo kompatibilen TTO in DC, 7 primerov pa je imelo kompatibilno kronologijo. Zmedenost/delirij sta omenjena v različnih učbenikih (Martindale, Meyler's in Micromedex), toda biološka verjetnost ni ugotovljena.

Glede na predstavljene dokaze je treba "zmedenost/delirij" dodati v poglavje 4.8 SmPC vseh zdravil, ki vsebujejo amiodaron, z „neznano“ pogostnostjo.

Zaprtost (samo tablete)

Pregledanih je bilo 67 primerov zaprtosti, od katerih se jih je 40 pojavilo med uporabo peroralnega amiodarona; v 10 primerih ni bilo druge razlage in so imeli pozitivno DC. V 2 kliničnih preskušanjih so ugotavljali nesorazmeren delež "zaprtosti" v skupini z amiodaronom: v preskušanju EMIAT (*European Myocardial Infarction Amiodarone Trial*) so zaprtost opazili v 0,50 % s placebom in 1,08 % z

amiodaronom, v preskušanju DIONYSIS pa je bilo zaprtosti 0,8 % z dronedaronom in 4,7 % z amiodaronom.

Glede na predstavljene dokaze je treba "zaprtost" dodati v poglavje 4.8 SmPC peroralnih zdravil, ki vsebujejo amiodaron.

Suhost ust (samo tablete)

Pregledanih je bilo 29 spontano prijavljenih primerov; v 9 od teh primerov je bila povezanost z zdravilom možna. Tudi klinično preskušanje EMIAT je pokazalo večje število primerov v skupini z amiodaronom v primerjavi s placebom (0,81 % (n = 6) v primerjavi z 0,13 % (n = 1)).

Glede na te dokaze je treba "suhost ust" dodati v poglavje 4.8 SmPC vseh peroralnih zdravil, ki vsebujejo amiodaron. Pogostnost mora temeljiti na podatkih iz kliničnih preskušanj; to pomeni, da je primerna oznaka pogostnosti "občasno".

Ekcem (vse oblike)

Pregledanih je bilo 41 možno povezanih poročil iz obdobja trženja. V preskušanju DIONYSOS so o dermatitisu in ekcemu poročali s skupno incidenco 1,6 % v obeh skupinah.

Na podlagi zabeležene incidence v kliničnih preskušanjih in dejstva, da je ekcem že naveden pri pripadniku iste skupine (dronedaron), ter glede na 41 možno povezanih poročil iz obdobja trženja je treba "ekcem" dodati v poglavje 4.8 vseh zdravil, ki vsebujejo amiodaron, s pogostnostjo "pogosto".

Zmanjšanje apetita

Pregledanih je bilo 154 primerov zmanjšanja apetita med peroralno uporabo amiodarona, ki so imeli možno kronologijo. V 7 primerih ni bilo motečih dejavnikov; v 3 primerih je bila pozitivna DC. V kliničnih preskušanjih (študija EMIAT) so v skupini, zdravljeni z amiodaronom, opazili anoreksijo. Zmanjšanje apetita in anoreksijo so ugotovili tudi v retrospektivni študiji.

Glede na predstavljene podatke je treba "zmanjšanje apetita" dodati v SmPC amiodarona z „neznano“ pogostnostjo.

Hude kožne reakcije, še zlasti toksična epidermalna nekroliza (TEN) in Stevens-Johnsonov sindrom (SJS) (vse oblike)

Za bulozni dermatitis obstaja 13 primerov s sugestivno kronologijo, vendar je bilo v teh primerih prisotnih veliko sočasnih in so-sumljivih zdravil, ki lahko dajo alternativno razlago (zlasti vankomicin, sulfametoksazol/trimetoprim, furosemid).

Za multiformni eritem (ME) obstaja 6 primerov s sugestivno kronologijo, brez alternativne razlage in z 2 pozitivnima DC, vendar je do slednjih prišlo med zdravljenjem neželenega učinka in deprovokacije ni mogoče v celoti pripisati zdravilu.

Za SJS obstaja 12 primerov, od tega je v enem primeru prisotna potencialno pozitivna DC (ker je bila prekinjena uporaba vseh zdravil, je vzročnost težko ugotoviti), v večini primerov pa so kot moteč dejavnik prisotna so-sumljiva zdravila.

Za TEN je bilo 14 primerov, od teh 1 s pozitivno DC, 1 s ponovitvijo v odsotnosti zdravljenja, 1 primer, ki se je začel po prenehanju uporabe amiodarona, in vsaj 11 primerov s so-sumljivimi zdravili; to zapleta ugotavljanje vzročnosti. A kot kaže, so bila preostala zdravila uporabljena kronično in to govori za vzročno vlogo amiodarona.

Dokazov je zelo malo, toda glede na visok delež smrti in ker vzročne vloge amiodarona ni mogoče izključiti, je priporočljiva vključitev teh učinkov v SmPC za obe obliki z „neznano“ pogostnostjo.

Reakcija na zdravilo z eozinofilijo in sistemskimi simptomi (DRESS) (vse oblike)

V vseh 13 prejetih primerih so bila uporabljena tudi so-sumljiva zdravila; za nekatera od njih (npr. alopurinol, vankomicin) je znano, da so povezana z DRESS. Kljub temu glede na kronologijo in opis primerov ni mogoče zavrniti možne vzročnosti, zato je bilo dogovorjeno, da se v SmPC za obe obliki vključi DRESS.

Pankreatitis

Skupno je bilo analiziranih 60 medicinsko potrjenih primerov, od tega 49 s peroralnim amiodaronom. 25 jih ima sugestivno kronologijo in 3 imajo pozitivno RC. Poleg tega je bilo v literaturi opisanih 6 dovolj dobro dokumentiranih primerov in tudi novejša študija primerov s kontrolami v reviji JAMA marca 2015 je nakazala možno povezanost amiodarona s pankreatitisom (razmerje obetov 1,53 (1,24-1,88)).

Na podlagi razpoložljivih podatkov o amiodaronu odbor PRAC meni, da so utemeljene spremembe informacij o zdravilu za zdravila, ki vsebujejo amiodaron, naštetih v prilogi tega ocenjevalnega poročila.

Usklajevalna skupina za postopek z medsebojnim priznavanjem in decentralizirani postopek za zdravila za uporabo v humani medicini (CMDh) se strinja z znanstvenimi zaključki odbora PRAC.

Utemeljitev priporočila za spremembo pogojev dovoljenj(a) za promet z zdravilom

Na podlagi znanstvenih zaključkov za amiodaron je skupina CMDh mnenja, da je ravnovesje koristi in tveganj za zdravila, v katerih je zdravilna učinkovina amiodaron, ugodno ob upoštevanju predlaganih sprememb v informacijah o zdravilu.

Skupina CMDh je sprejela stališče, da je potrebna sprememba dovoljenj za promet z zdravilom za zdravila, zajeta v to enotno oceno PSUR. V kolikor imajo trenutno dovoljenje za promet v EU druga zdravila, ki vsebujejo amiodaron, ali bodo takšna zdravila v prihodnje predmet postopkov za pridobitev dovoljenja za promet v EU, CMDh priporoča tudi ustrezno spremembo njihovih dovoljenj za promet.

Priloga II

Sprememba informacij o zdravilu za nacionalno odobrena zdravila

Spremembe, ki jih je treba vključiti v relevantne dele povzetka glavnih značilnosti zdravila

- Poglavje 4.8 (vsa peroralna zdravila, ki vsebujejo amiodaron)

Pri navedenih organskih sistemih je treba poleg že naštetih dodati naslednje neželene učinke:

Bolezni imunskega sistema

Neznana pogostnost: **anafilaktična reakcija, anafilaktični šok**

Bolezni prebavil:

Pogosti: **zaprtost**

Občasni: **suhost ust**

Neznana pogostnost: **pankreatitis (akutni)**

Presnovne in prehranske motnje

Neznana pogostnost: **zmanjšanje apetita**

Bolezni živčevja:

Neznana pogostnost: **parkinsonizem, parozmija**

Psihiatrične motnje:

Neznana pogostnost: **delirij (vključno z zmedenostjo)**

Bolezni kože in podkožja

Pogosti: **ekcem**

Neznana pogostnost: **hude kožne reakcije, na primer toksična epidermalna nekroliza (TEN)/Stevens-Johnsonov sindrom (SJS), bulozni dermatitis, reakcija na zdravilo z eozinofilijo in sistemskimi simptomi (DRESS).**

- Poglavje 4.8 (vsa intravenska zdravila, ki vsebujejo amiodaron)

Pri navedenih organskih sistemih je treba poleg že naštetih dodati naslednje neželene učinke:

Bolezni prebavil:

Neznana pogostnost: **pankreatitis (akutni)**

Psihiatrične motnje:

Neznana pogostnost: **delirij (vključno z zmedenostjo)**

Bolezni kože in podkožja

Pogosti: **ekcem**

Neznana pogostnost: **hude kožne reakcije, na primer toksična epidermalna nekroliza (TEN)/Stevens-Johnsonov sindrom (SJS), bulozni dermatitis in reakcija na zdravilo z eozinofilijo in sistemskimi simptomi (DRESS).**

Spremembe, ki jih je treba vključiti v relevantna poglavja navodila za uporabo

Naslednje neželene učinke je treba dodati v poglavje 4 navodila za uporabo vseh peroralnih zdravil, ki vsebujejo amiodaron:

Pogosti (pojavijo se lahko pri do 1 od 10 oseb):

Zaprtost

Srbeč, rdeč izpuščaj (ekcem)

Občasni (pojavijo se lahko pri do 1 od 100 oseb):

Suhost ust

Neznana pogostnost (pogostnosti ni mogoče oceniti na podlagi podatkov, ki so na voljo):

Huda alergijska reakcija (anafilaktična reakcija, anafilaktični šok), nenadno vnetje trebušne slinavke (akutni pankreatitis), zmanjšanje teka, neobičajni mišični gibi, togost, tresenje in nemir (parkinsonizem), nenormalno zaznavanje vonjev (parozmija), zmedenost (delirij), smrtno nevarne kožne reakcije z izpuščajem, mehurji, lupljenjem kože in bolečinami (toksična epidermalna nekroliza (TEN), Stevens-Johnsonov sindrom (SJS), bulozni dermatitis, reakcija na zdravilo z eozinofilijo in sistemskimi simptomi (DRESS)).

Naslednje neželene učinke je treba dodati v poglavje 4 navodila za uporabo vseh intravenskih zdravil, ki vsebujejo amiodaron:

Pogosti (pojavijo se lahko pri do 1 od 10 oseb):

Srbeč, rdeč izpuščaj (ekcem)

Neznana pogostnost (pogostnosti ni mogoče oceniti na podlagi podatkov, ki so na voljo):

Nenadno vnetje trebušne slinavke (akutni pankreatitis), zmedenost (delirij), smrtno nevarne kožne reakcije z izpuščajem, mehurji, lupljenjem kože in bolečinami (toksična epidermalna nekroliza (TEN), Stevens-Johnsonov sindrom (SJS), bulozni dermatitis, reakcija na zdravilo z eozinofilijo in sistemskimi simptomi (DRESS)).

Priloga III

Časovnica za uveljavitev tega stališča

Časovnica za uveljavitev odločitve

Sprejetje odločitve skupine CMDh:	Julijski sestanek CMDh
Posredovanje prevodov prilog odločitve pristojnim nacionalnim organom:	05. september 2015
Uveljavitev odločitve s strani držav članic:	04. november 2015

Bilaga I

Vetenskapliga slutsatser och skäl för ändring av villkoren för godkännandena för försäljning

Vetenskapliga slutsatser

Med beaktande av utredningsprotokollet från PRAC avseende den periodiska säkerhetsrapporten (PSUR) för amiodaron är de vetenskapliga slutsatserna följande:

Anafylaxi/anafylaktoida reaktioner (endast oral formulering)

270 spontana fall av anafylaxi utvärderades: 21 fall där alternativa förklaringar inte finns och 4 med samband i tid när händelsen inträffade (time to onset (TTO)) och positiv eliminering (de-challenge (DC)), varav 1 med positivt IgE allergitest specifikt för amiodaron. Det är känt att anafylaxi, inklusive anafylaktisk chock, har rapporterats med amiodaronanvändning (källa: Micromedex). Anafylaktisk chock finns redan listat som mycket sällsynt biverkan i produktresumén (SmPC) för intravenösa produkter innehållande amiodaron.

Baserat på presenterade data ska anafylaktisk chock läggas till i avsnitt 4.8 i SmPC för alla tabletter innehållande amiodaron med frekvens "Ingen känd frekvens".

Parkinsonism (endast oral formulering)

Totalt 44 fall av Parkinsonism eller liknande symtom utvärderades; 27 av dessa gällde oral formulering. 7 fall är kronologiskt möjliga och inga alternativ hittades och 26 fall är kronologiskt möjliga men samtidig sjukdom kan ge alternativa förklaringar.

I den vetenskapliga litteraturen fanns det två relevanta artiklar angående detta samband och i flera läroböcker (Martindale, Meyler's och Micromedex) nämns att parkinsonistisk tremor, ataxi och akinesi och bradykinesi har rapporterats med amiodaronbehandling.

Baserat på presenterade bevis där orsakssamband för amiodaron är möjligt och på rapporterna i global vetenskaplig litteratur och generella farmakovigilansläroböcker, ska "parkinsonism" läggas till i avsnitt 4.8 i SmPC för alla tabletter innehållande amiodaron med frekvens "Ingen känd frekvens".

Parosmi (falsk luktförnimmelse) (endast oral formulering)

Totalt 20 fall utvärderades: en med positiv reexponering (re-challenge (RC)) och 14 som bedömdes som kronologiskt möjliga. Två publikationer rapporterade ett samband med amiodaron och förändringar i lukt. I en retrospektiv studie i USA rapporterades falsk luktförnimmelse hos 1-3% av patienterna behandlade med oralt amiodaron.

Baserat på presenterade data ska "parosmi" läggas till i avsnitt 4.8 i SmPC för alla tabletter innehållande amiodaron med frekvens "Ingen känd frekvens".

Konfusion/delirium (alla formuleringar)

Nittiosju (97) fall utvärderades av vilka fyra rapporterade positiv RC, 29 fall med samband TTO och DC och 7 fall som är kronologiskt möjliga. Konfusion/delirium nämns i flera läroböcker som Martindale, Meyler's och Micromedex, men ingen biologisk rimlighet har identifierats.

Baserat på presenterade bevis ska konfusion/delirium läggas till i avsnitt 4.8 i SmPC för alla produkter innehållande amiodaron med frekvens "Ingen känd frekvens".

Förstoppning (endast tabletter)

Sextiosju (67) fall av förstoppning utvärderades, av vilka 40 inträffade med oralt amiodaron; 10 fall med ingen alternativ förklaring och med positiv DC. I två kliniska prövningar rapporterades förstoppning oproportionerligt i amiodarongruppen: I EMIAT-studien (European Myocardial Infarction Amiodarone Trial) observerades förstoppning med 0,5% med placebo jämfört med 1,08% med amiodaron och i DIONYSOS studien observerades förstoppning med 0,8% med dronedaron och 4,7% med amiodaron.

Baserat på presenterade data ska förstopning läggas till i avsnitt 4.8 i SmPC för alla orala produkter innehållande amiodaron.

Muntorrhet (endast tabletter)

Tjugonio (29) spontana rapporter utvärderades, i vilka 9 fall visade möjligt samband med läkemedlet. EMIAT-studien visade också ett högre antal fall i amiodarongruppen jämfört med placebogrupper (0,81% (n=6) jämfört med 0,13% (n=1)).

Baserat på detta bevis ska muntorrhet läggas till i avsnitt 4.8 i SmPC för alla orala produkter innehållande amiodaron. Frekvensen ska baseras på data erhållna från kliniska studier, vilket innebär att frekvens "mindre vanlig" är lämpligt.

Eksem (alla formuleringar)

Fyrtiofyra (44) troligen relaterade rapporter efter marknadsföring utvärderades. I DIONYSOS-studien rapporterades dermatit och eksem med en total incidens av 1,6% i båda grupperna.

Baserat på rapporterad incidens från kliniska studier och det faktum att eksem redan är listat för ett läkemedel i samma klass (dronedaron), samt förekomst av 41 möjligen relaterade rapporter efter marknadsföring, ska eksem läggas till i avsnitt 4.8 i SmPC för alla produkter innehållande amiodaron med frekvens "Vanlig".

Minskad aptit

Etthundrafemtiofyra (154) fall av minskad aptit med oralt amiodaron med möjlig kronologi rapporterades. I 7 fall hittades inga komplicerande faktorer; 3 med positiv DC. Anorexi observerades i kliniska studier i amiodarongruppen (EMIAT-studien). Minskad aptit och anorexi observerades också i en retrospektiv studie.

Baserat på presenterade bevis ska minskad aptit läggas till i avsnitt 4.8 i SmPC för amiodaron med frekvens "Ingen känd frekvens".

Svåra hudreaktioner särskilt toxisk epidermal nekrolys, Stevens-Johnsons syndrom (alla formuleringar)

För bullös dermatit finns det 13 fall med möjlig kronologi men fallen innehåller flera andra läkemedel och samtidigt misstänkta läkemedel som kan bidra till alternativa förklaringar (speciellt vankomycin, sulfametoxazol/trimetoprim, furosemid).

För erytema multiforme fanns det 6 fall med möjlig kronologi, saknad av alternativa förklaringar och 2 positiv DC, men dessa förekom under behandling av biverkan och positiv DC kan inte fullt ut tillskrivas läkemedlet.

För Stevens-Johnsons syndrom fanns det 12 fall varav en möjlig positiv DC (eftersom alla läkemedel satts ut är det svårt att fastställa samband) och majoriteten av fallen var oklara på grund av samtidigt misstänkta läkemedel.

För toxisk epidermal nekrolys fanns det 14 fall varav en positiv DC, ett återfall på grund av avsaknad av behandling, ett fall startade efter utsättning av amiodaron och i minst 11 fall komplicerade samtidigt misstänkta läkemedel sambandet. Det förefaller dock att de andra läkemedlen användes kroniskt, vilket tyder på ett samband för amiodaron.

Bevisen är rätt begränsade, men med hänsyn till hög dödlighet och att samband med amiodaron inte kan uteslutas, rekommenderas att dessa reaktioner läggs till i SmPC för båda formuleringarna med frekvens "Ingen känd frekvens".

Läkemedelsreaktion med eosinofili och systemiska symtom (DRESS) (alla formuleringar)

Alla 13 erhållna fall har samtidigt misstänkta läkemedel, vissa kända att ha samband med DRESS (t.ex. allopurinol, vankomycin). Baserat på tidsförlopp eller fallbeskrivning är det dock inte möjligt att utesluta ett möjligt orsakssamband och därför ska DRESS läggas till i SmPC för båda formuleringarna.

Pankreatit

Totalt 60 medicinskt bekräftade fall analyserades, 49 rapporterades med oralt amiodaron. 25 hade möjlig kronologi och 3 hade RC. 6 rimligen väldokumenterade fall rapporterades dessutom i litteraturen och en fallstudie nyligen publicerad i JAMA i mars 2015 indikerar också på ett potentiellt samband mellan amiodaron och pankreatit (OR=1,53 (1,24-1,88)).

Med hänsyn till tillgängliga data angående amiodaron, ansåg PRAC att ändringar är berättigade i produktinformationen för produkter innehållande amiodaron listade i annexet till denna utredningsrapport.

CHMP instämmer med de vetenskapliga slutsatserna från PRAC.

Skäl att rekommendera att villkoren för godkännandet för försäljning ändras

Baserat på de vetenskapliga slutsatserna för amiodaron anser CMDh att nytta-riskförhållandet för läkemedlet som innehåller den aktiva substansen amiodaron är fördelaktigt under förutsättning att de föreslagna ändringarna görs i produktinformationen.

CMDh kommer till slutsatsen att marknadsföringstillstånden för produkter som ingår i denna bedömning av PSUR bör ändras. I den mån ytterligare läkemedel innehållande amiodaron för närvarande är godkända i EU eller är föremål för framtida godkännandeprocédurer i EU, rekommenderar CMDh att sådana godkännanden för försäljning också ändras.

Bilaga II

Ändringar i produktinformationen för nationellt godkända produkter

Ändringar som ska inkluderas i relevanta avsnitt i produktresumén

- Avsnitt 4.8 (alla orala produkter innehållande amiodaron)

Följande biverkningar ska läggas till under listade organklasser och enligt nedan angiven frekvens:

Immunsystemet

Ingen känd frekvens: **Anafylaktisk reaktion, anafylaktisk chock**

Magtarmkanalen:

Vanliga: **Förstoppning**

Mindre vanliga: **Muntorrhet**

Ingen känd frekvens: **Pankreatit (akut)**

Metabolism och nutrition

Ingen känd frekvens: **Minskad aptit**

Centrala och perifera nervsystemet:

Ingen känd frekvens: **Parkinsonism, parosmi**

Psykiska störningar:

Ingen känd frekvens: **Delirium (inklusive förvirring)**

Hud och subkutan vävnad

Vanliga: **eksem**

Ingen känd frekvens: **allvarliga hudreaktioner som toxisk epidermal nekrolys, Stevens-Johnsons syndrom, bullös dermatit, läkemedelsreaktion med eosinofili och systemiska symtom (DRESS)**

- Avsnitt 4.8 (alla intravenösa produkter innehållande amiodaron)

Följande biverkningar ska läggas till under listade organklasser och enligt nedan angiven frekvens:

Magtarmkanalen:

Ingen känd frekvens: **Pankreatit (akut)**

Psykiska störningar:

Ingen känd frekvens: **Delirium (inklusive förvirring)**

Hud och subkutan vävnad

Vanliga: **eksem**

Ingen känd frekvens: **allvarliga hudreaktioner som toxisk epidermal nekrolys, Stevens-Johnsons syndrom, bullös dermatit, läkemedelsreaktion med eosinofili och systemiska symtom (DRESS)**

Ändringar som ska inkluderas i relevanta avsnitt i bipacksedeln

Följande biverkningar ska läggas till under avsnitt 4 i bipacksedeln för alla orala produkter innehållande amiodaron:

Vanliga (kan förekomma hos upp till 1 av 10 användare):

Förstoppning.

Kliande, röda utslag (eksem).

Mindre vanliga (kan förekomma hos upp till 1 av 100 användare):

Muntorrhet.

Har rapporterats (förekommer hos ett okänt antal användare):

Allvarlig allergisk reaktion (anafylaktisk reaktion, anafylaktisk chock); plötslig inflammation i bukspottkörteln (akut pankreatit); minskad aptit; ovanliga muskelrörelser, stelhet, skakningar och rastlöshet (parkinsonism); förvrängd luktförnimmelse (parosmi); förvirring (delirium); livshotande hudreaktioner kännetecknade av utslag, blåsor, hudavlossning och smärta (toxisk epidermal nekrolys, Stevens-Johnsons syndrom, bullös dermatit, läkemedelsreaktion med eosinofili och systemiska symtom (DRESS)).

Följande biverkningar ska läggas till under avsnitt 4 i bipacksedeln för alla intravenösa produkter innehållande amiodaron:

Vanliga (kan förekomma hos upp till 1 av 10 användare):

Kliande, röda utslag (eksem)

Har rapporterats (förekommer hos ett okänt antal användare):

Plötslig inflammation i bukspottkörteln (akut pankreatit); förvirring (delirium); livshotande hudreaktioner kännetecknade av utslag, blåsor, hudavlossning och smärta (toxisk epidermal nekrolys, Stevens-Johnsons syndrom, bullös dermatit, läkemedelsreaktion med eosinofili och systemiska symtom (DRESS)).

Bilaga III

Tidsplan för implementering

Tidsplan för implementering av överenskommelsen

Antagande av CMDh överenskommelsen:	CMDh mötet juli
Inskick av översättningar av bilagor till nationella myndigheter:	5 september 2015
Implementering av överenskommelsen i medlemsländerna:	4 november 2015