

Bilag I

**Videnskabelige konklusioner og begrundelser for ændring af betingelserne for
markedsføringstilladelsen/-tilladelserne**

Videnskabelige konklusioner

Under hensyntagen til PRAC's vurderingsrapport om PSUR'en/PSUR'erne for amitriptylin, amitriptylin/amitriptylinoxid, amitriptylinoxid, er CMDh nået frem til følgende videnskabelige konklusioner:

I betragtning af de tilgængelige data om interaktionen med duloxetin, pædiatrisk intoksikation og Brugada syndrom, betragter PRAC en årsagssammenhæng mellem amitriptylin, amitriptylin/amitriptylinoxid, amitriptylinoxid og disse risici, som i det mindste er en rimelig mulighed. PRAC konkluderede, at produktinformationen for produkter, der indeholder amitriptylin, amitriptylin/amitriptylinoxid, amitriptylinoxid bør ændres i overensstemmelse hermed.

CMDh tilslutter sig PRAC's videnskabelige konklusioner.

Begrundelser for ændring af betingelserne for markedsføringstilladelsen/-tilladelse

På baggrund af de videnskabelige konklusioner for amitriptylin, amitriptylin/amitriptylinoxid, amitriptylinoxid er CMDh af den opfattelse, at benefit/risk-forholdet for det lægemiddel/de lægemidler, der indeholder amitriptylin, amitriptylin/amitriptylinoxid, amitriptylinoxid, forbliver uændret under forudsætning af, at de foreslåede ændringer indføres i produktinformationen.

CMDh er nået frem til, at markedsføringstilladelsen/-tilladelse omfattet af denne PSUR-vurdering bør ændres. I det omfang andre lægemidler indeholdende amitriptylin, amitriptylin/amitriptylinoxid, amitriptylinoxid allerede er godkendt eller søges godkendt i EU, anbefaler CMDh, at de relevante medlemsstater og ansøger/indehaver af markedsføringstilladelsen/-tilladelse tager behørigt hensyn til CMDh's indstilling.

Bilag II

Ændringer i produktinformationen for det/de nationalt godkendte lægemiddel/lægemidler

Ændringer, der skal indføres i de relevante punkter i produktresumeeet (ny tekst med **understregning og fed skrift**, slettet tekst med ~~gennemstregning~~)

Interaktion med duloxetin

Produktresumé

Punkt 4.5

...

CYP2D6-hæmmere: CYP2D6-isozymer kan hæmmes af en række lægemidler, f.eks. antipsykotika, serotonin-genoptagelseshæmmere, betablokkere og antiarytmika. Eksempler på potente CYP2D6-hæmmere omfatter bupropion, fluoxetin, paroxetin og kinidin. Disse lægemidler kan bevirke betydeligt nedsat TCA-metabolisering og markant stigning i plasmakoncentrationen. Overvej at monitorere TCA-plasmakoncentrationen, når en TCA skal administreres sammen med et lægemiddel, som vides at **være en stærk hæmmer af CYP2D6**. Dosisjustering af amitriptylin kan være nødvendig (se pkt. 4.2). **Forsigtighed tilrådes i tilfælde af samtidig administration af amitriptylin og duloxetin, som er en moderat CYP2D6-hæmmer.**

Indlægsseddel

- **Punkt 2**

Brug af anden medicin sammen med amitriptylin

Nogle lægemidler kan påvirke andre lægemidlers virkning, hvilket undertiden kan forårsage alvorlige bivirkninger. Fortæl altid lægen eller apotekspersonalet, hvis du tager anden medicin eller har gjort det for nylig, såsom:

- antidepressive lægemidler (f.eks. SSRI'er (fluoxetin, paroxetin, fluvoxamin), **duloxetin** og bupropion).

Pædiatrisk intoksikation

Produktresumé

Punkt 4.9

Overdosering med amitriptylin hos børn kan have alvorlige konsekvenser. Børn er særligt følsomme for **koma**, kardiotoxicitet, **respirationsdepression**, krampeanfald, hyponatriæmi, **letargi, sinustakykardi, døsighed, kvalme, opkastning og hyperglykæmi.**

Indlægsseddel

Punkt 3

Hvis du har fået for meget X

Kontakt straks lægen eller den nærmeste skadestue. Gør det, selvom der ikke er nogen tegn på ubehag eller forgiftning. Medbring lægemiddelpakningen, hvis du tager til lægen eller på hospitalet.

Symptomer på overdosis inkluderer:

- udvidede pupiller
- hurtig eller uregelmæssig puls
- vandladningsbesvær
- tør mund og tunge
- tarmslyng
- kramper
- feber
- ophidselse
- forvirring
- hallucinationer
- ukontrollerede bevægelser
- lavt blodtryk, svag puls, bleghed
- vejrtrækningsbesvær
- blå misfarvning af huden
- nedsat hjerterefrekvens (puls)
- dødsghed
- bevidsthedstab
- koma
- forskellige hjertesymptomer, som f.eks. hjerteblø, hjertesvigt, hypotension, hjerteschock, metabolisk acidose, hypokaliæmi.

Overdosering med amitriptylin hos børn kan have alvorlige konsekvenser. Børn er særligt følsomme for koma, hjertesymptomer, vejrtrækningsbesvær, krampeanfald, lavt natriumindhold i blodet, sløvhed, dødsghed, kvalme, opkastning og højt blodsukker.

Brugada syndrom

Produktresumé

Punkt 4.9

Symptomer

....

Kardiale symptomer: Arytmier (ventrikulær takyarytmi, *torsades de pointes*, ventrikelflimren). EKG er karakteristisk og viser forlænget PR-interval, breddeforøgelse af QRS-komplekset, QT-forlængelse, affladning af T-bølgen eller T-bølge-inversion, ST-segmentdepression og varierende grader af hjerteblok, som kan progrediere til hjertestop. Breddeforøgelsen af QRS-komplekset korrelerer sædvanligvis godt med toksicitetsgraden efter akut overdosering. Hjertesvigt, hypotension, kardiogent shock. Metabolisk acidose, hypokaliæmi. **Fra overvågningen efter markedsføringen og litteraturen er der indberettet tilfælde, der viste sig at være Brugada syndrom og Brugada EKG-mønstre (BEP) ved overdosering af amitriptylin.**

Bilag III

Tidsplan for implementering af denne indstilling

Tidsplan for implementering af denne indstilling

| | |
|---|--------------------------|
| Vedtagelse af CMDh's indstilling: | CMDh-møde september 2021 |
| Oversættelser af bilagene for indstillingen fremsendes til de relevante nationale myndigheder: | 05/11/2021 |
| Indstillingen implementeres i medlemsstaterne (indehaveren af markedsføringstilladelsen indsender variationsansøgning): | 04/01/2022 |