

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/perphenazin er CMDh nået frem til følgende videnskabelige konklusioner:

På baggrund af de foreliggende data om interaktion med duloxetin, pædiatrisk forgiftning og Brugadas syndrom vurderer PRAC (som i tilfældet med monokomponenten amitriptylin, amitriptylin/amitriptylinoxid, amitriptylinoxid), at en årsagssammenhæng mellem amitriptylin/perphenazin og disse risici i det mindste er en rimelig mulighed. PRAC konkluderede, at produktinformationen for lægemidler, der indeholder amitriptylin/perphenazin, bør ændres i overensstemmelse hermed.

CMDh tilslutter sig PRAC's videnskabelige konklusioner.

Begrundelser for ændring af betingelserne for markedsføringstilladelsen/-tilladelserne

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

CMDh er nået frem til, at markedsføringstilladelsen/-tilladelserne omfattet af denne PSUR-vurdering bør ændres. I det omfang andre lægemidler, der indeholder amitriptylin/perphenazin allerede er godkendt eller søges godkendt i EU, anbefaler CMDh, at de relevante medlemsstater og ansøgeren/indehaveren af markedsføringstilladelsen/-tilladelserne 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 produktresuméet (ny tekst med understregning og fed skrift, slettet tekst med gennemstregning)

Interaktion med duloxetin

➤ Adelco

Produktresumé

Pkt. 4,5

Duloxetin: Potentiel øget serotonerg aktivitet ved administration af amitriptylin sammen med duloxetin.

Indlægsseddel

Pkt. 2

Samtidig administration af amitriptylin og duloxetin kan muligvis øge den serotonerge aktivitet

➤ Mutabon

Produktresumé

Pkt. 4,5

.....

Lægemidler, der metaboliseres af cytokrom P450 2D6

.....

Desuden hæmmer nogle lægemidler dette isoenzyms aktivitet og sætter således intermediære metabolisatorer på samme niveau som dårligere metabolisatorer. Personer, der udviser stabilitet ved en given dosis TCA, kan udvikle markant toksicitet, hvis de samtidig behandles med et af disse hæmmende lægemidler. Lægemidler, der blokerer cytokrom P450 2D6, omfatter flere lægemidler, der ikke metaboliseres af enzymet (quinidin, cimetidin), og mange andre lægemidler, der er substrater for P450 2D6 (adskillige andre antidepressiva, phenothiaziner og type 1C antiarytmika propafenon og flecainid). Alle selektive serotoningenoptagelseshæmmere (SSRI) såsom fluoxetin, sertralin og paroxetin hæmmer P450 2D6 **og moderate genoptagelseshæmmere (SNRIS) såsom duloxetin**, selv om størrelsen af den frembragte hæmning kan variere. I hvilket omfang interaktioner mellem TCA'er, SSRI'er **og duloxetin (SNRI)** kan skabe kliniske problemer, afhænger af hæmningsniveauet og farmakokinetikken for den pågældende SSRI og **duloxetin**. Der bør dog udvises forsigtighed ved administration af en kombination af TCA og eventuelle SSRI **eller duloxetin (SNRI)**, selv når der skiftes fra en lægemiddelklasse til en anden. Det er især vigtigt at sikre et passende interval før påbegyndelse af behandling med TCA'er hos en patient, som tidligere har fået suspenderet fluoxetinbehandlingen: Dette skyldes den lange halveringstid for den aktive modermetabolit (det kan være nødvendigt med en periode på mindst 5 uger).

Indlægsseddel

• Pkt. 2

Brug af anden medicin sammen med amitriptylin/perphenazin

Nogle lægemidler kan påvirke effekten af andre lægemidler, og dette kan undertiden medføre alvorlige bivirkninger. Fortæl det altid til lægen eller apotekspersonalet, hvis du tager eller for nylig har taget andre lægemidler såsom:

- antidepressiva (f.eks. SSRI (fluoxetin, propafenon og flecainid), SNRI (duloxetin)).

Pædiatrisk forgiftning

➤ Adelco

Produktresumé

Pkt. 4,9

Symptomer:

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

Indlægsseddel

Pkt. 3

Behandling ved overdosering

...

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

➤ Mutabon

Produktresumé

Pkt. 4,9

Pædiatrisk population: Der anvendes tilsvarende principper ved behandling af overdosering hos børn og voksne. Lægen rådes på det kraftigste til at kontakte den lokale giftlinje vedrørende specifik behandling af børn. Selv om Mutabon Mite ikke er indiceret til brug hos børn, kan der forekomme utilsigtet indtagelse.

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

Indlægsseddel

Pkt. 3

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

Brugadas syndrom

➤ Adelco

Produktresumé

Pkt. 4,9

Symptomer:

...

Disse bivirkninger omfatter ekstrapyramidale symptomer, progressiv undertrykkelse af centralnervesystemet, fra dødsghed til letargi eller koma med tab af reflekser, dyspnø, forvirring, koncentrationsbesvær, forbigående synshallucinationer, agitation, hyperaktive reflekser, ubehag, dødsghed, muskelstivhed, opkastning, hypotermi, hyperpyreksi, kardiovaskulære symptomer såsom: arytmier (forlængelse af QRS-kompleks, ventrikulære takyarytmier), unormalt elektrokardiogram (EKG), svær hypotension, hjerteinsufficiens, metabolisk acidose, hypokaliæmi, hyponatriæmi, kramper/spasmer, oculomotorius-parese. **Efter markedsføring samt i faglitteraturen er der indberettet tilfælde af ikke-maskering af Brugadas syndrom og Brugada-EKG-mønstre (BEP) ved overdosering af amitriptylin.**

➤ Mutabon

Produktresumé

Pkt. 4,9

Symptomer:

...

De kliniske manifestationer af overdosering af tricykliske antidepressiva omfatter: hjerterytmie, svær hypotension, kramper og CNS-depression, herunder koma. EKG-ændringer, især med hensyn til QRS-aksen eller -dybden, er klinisk signifikante indikatorer på tricykliske antidepressivas toksicitet. **Efter markedsføring samt i faglitteraturen er der indberettet tilfælde af ikke-maskering af Brugadas syndrom og Brugada-EKG-mønstre (BEP) ved overdosering af amitriptylin.** Andre tegn på overdosering kan være: konfusion, koncentrationsbesvær, forbigående visuelle hallucinationer, udvidede pupiller, uro, hyperaktive reflekser, sløvsind, somnolens, muskelrigiditet, opkastning, hypotermi, hyperpyreksi eller et eller flere af de symptomer, der er anført som bivirkninger.

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:	5. november 2021
Indstillingen implementeres i medlemsstaterne (indehaveren af markedsføringstilladelsen indsender variationsansøgning):	4. januar 2022