

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 nortriptylin er CMDh nået frem til følgende videnskabelige konklusioner:

I lyset af de forhåndenværende data om Brugadas syndrom fra litteraturen og spontane indberetninger, herunder i visse tilfælde med tæt tidsmæssig sammenhæng, en positiv de-challenge og i lyset af en plausibel virkningsmekanisme, anser PRAC LMS en årsagssammenhæng mellem nortriptylin og Brugadas syndrom som i det mindste en rimelig mulighed. PRAC LMS konkluderede, at produktinformationen for lægemidler, der indeholder nortriptylin, skal ændres i overensstemmelse hermed.

I lyset af de forhåndenværende data om hyponatriæmi fra litteraturen, og i lyset af en plausibel virkningsmekanisme, anser PRAC LMS en årsagssammenhæng mellem nortriptylin og hyponatriæmi som i det mindste en rimelig mulighed. PRAC LMS konkluderede, at produktinformationen for lægemidler, der indeholder nortriptylin, skal ændres i overensstemmelse hermed.

Efter at have gennemgået PRAC's anbefaling tilslutter CMDh sig PRAC's overordnede konklusioner og begrundelser for anbefalingen.

Begrundelser for ændring af betingelserne for markedsføringstilladelsen/-tilladelse

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

CMDh anbefaler, at betingelserne for markedsføringstilladelsen/-tilladelse ændres.

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)

Produktresumé

Pkt. 4.4

Følgende advarsel skal tilføjes:

Hjertearytmier kan forekomme ved høj dosis samt hos patienter med præeksisterende hjertelidelse i behandling med normal dosis.

Der er rapporteret om demaskering af Brugadas syndrom hos patienter i behandling med nortriptylin. Brugadas syndrom er en sjælden arvelig sygdom i den kardiale natriumkanal med karakteristiske EKG-forandringer (ST-segmentelevation og T-takabnormiteter i de højre prækordiale afledninger), som kan føre til hjertestop og/eller pludselig død. Nortriptylin skal generelt undgås hos patienter, som har eller formodes at have Brugadas syndrom. Forsigtighed tilrådes hos patienter med risikofaktorer som f.eks. en familieanamnese med hjertestop eller pludselig død (se pkt. 4.8 og 4.9).

- Pkt. 4.8

Følgende bivirkning skal tilføjes under systemorganklassen "Hjerte" med hyppigheden Ikke kendt:

Brugadas syndrom (demaskering) (hyppighed ikke kendt)

Følgende bivirkning skal tilføjes under systemorganklassen "Metabolisme og ernæring" med hyppigheden Ikke kendt:

Hyponatriæmi

- Pkt. 4.9

Følgende anbefalinger ved symptomer på overdosering skal tilføjes:

Der er rapporteret om Brugadas syndrom (demaskering) og Brugada-mønster på EKG (BEP, Brugada ECG Pattern) fra overvågningen efter markedsføring i forbindelse med overdosering af nortriptylin.

Indlægsseddel

Punkt 2. Det skal du vide, før du begynder at tage X

Kontakt lægen, før du tager X:

- Hvis du har en hjertesygdom, der hedder Brugadas syndrom

4. Bivirkning

Bivirkninger, hvor hyppigheden ikke er kendt:

Brugadas syndrom (demaskering) (symptomerne kan omfatte meget hurtig hjerterytme, svimmelhed, besvimelse, kramper). Fortæl det til lægen med det samme, hvis du oplever disse symptomer.

Bivirkninger, hvor hyppigheden ikke er kendt:

Lavt indhold af natrium i blodet

Bilag III

Tidsplan for implementering af denne indstilling

Tidsplan for implementering af denne indstilling

Vedtagelse af CMDh's indstilling:	CMDh-møde <i>december 2023</i>
Oversættelser af bilagene for indstillingen fremsendes til de relevante nationale myndigheder:	<i>28. januar 2024</i>
Indstillingen implementeres i medlemsstaterne (indehaveren af markedsføringstilladelsen indsender variationsansøgning):	<i>28. marts 2024</i>