

## **Anhang I**

### **Wissenschaftliche Schlussfolgerungen und Gründe für die Änderung der Bedingungen der Genehmigung(en) für das Inverkehrbringen**

## **Wissenschaftliche Schlussfolgerungen**

Unter Berücksichtigung des PRAC-Beurteilungsberichts zum PSUR/zu den PSURs für Amitriptylin, Amitriptylin/Amitriptylinoxid, Amitriptylinoxid wurden folgende wissenschaftlichen Schlussfolgerungen gezogen:

Angesichts der verfügbaren Daten zur Wechselwirkung mit Duloxetin, pädiatrischer Intoxikation und Brugada-Syndrom hält der PRAC einen Kausalzusammenhang zwischen Amitriptylin, Amitriptylin/Amitriptylinoxid, Amitriptylinoxid und diesen Risiken für grundsätzlich möglich. Der PRAC gelangte zu dem Schluss, dass die Produktinformationen von Arzneimitteln, die Amitriptylin, Amitriptylin/Amitriptylinoxid, Amitriptylinoxid enthalten, entsprechend geändert werden sollten.

Die CMDh stimmt den wissenschaftlichen Schlussfolgerungen des PRAC zu.

## **Gründe für die Änderung der Bedingungen der Genehmigung(en) für das Inverkehrbringen**

Die CMDh ist auf der Grundlage der wissenschaftlichen Schlussfolgerungen für Amitriptylin, Amitriptylin/Amitriptylinoxid, Amitriptylinoxid der Auffassung, dass das Nutzen-Risiko-Verhältnis des Arzneimittels/der Arzneimittel, das/die Amitriptylin, Amitriptylin/Amitriptylinoxid, Amitriptylinoxid enthält/enhalten, vorbehaltlich der vorgeschlagenen Änderungen der Produktinformationen, unverändert ist.

Die CMDh nimmt die Position ein, dass die Genehmigung(en) für das Inverkehrbringen der Arzneimittel, die Gegenstand dieses PSUR-Bewertungsverfahrens (PSUSA) sind, geändert werden soll(en). Sofern weitere Arzneimittel, die Amitriptylin, Amitriptylin/Amitriptylinoxid, Amitriptylinoxid enthalten, derzeit in der EU zugelassen sind oder künftigen Zulassungsverfahren in der EU unterliegen, empfiehlt die CMDh diese Genehmigungen für das Inverkehrbringen entsprechend zu ändern.

## **Anhang II**

### **Änderungen der Produktinformation des/der national zugelassenen Arzneimittel(s)**

**In die entsprechenden Abschnitte der Produktinformation aufzunehmende Änderungen** (neuer Text ist **unterstrichen und fett**, gelöschter Text ist ~~durchgestrichen~~)

### Wechselwirkung mit Duloxetin

#### Zusammenfassung der Merkmale des Arzneimittels

##### Abschnitt 4.5

...

*CYP2D6-Inhibitoren:* Das Isozym CYP2D6 kann durch verschiedene andere Arzneimittel gehemmt werden, z. B. Neuroleptika, Serotonin-Wiederaufnahmehemmer, Betablocker und Antiarrhythmika. Beispiele für starke CYP2D6-Inhibitoren sind Bupropion, Fluoxetin, Paroxetin und Chinidin. Diese Arzneimittel können eine wesentliche Abschwächung des TZA-Metabolismus und eine deutliche Erhöhung der Plasmakonzentration bewirken. Wenn ein TZA gleichzeitig mit einem anderen Arzneimittel angewandt werden soll, das bekanntermaßen **stark** CYP2D6-inhibierend wirkt, ist die Überwachung der TZA-Plasmakonzentration in Betracht zu ziehen. Die Dosierung von Amitriptylin muss möglicherweise angepasst werden (siehe Abschnitt 4.2). **Bei gleichzeitiger Verabreichung von Amitriptylin und Duloxetin, einem moderaten CYP2D6-Inhibitor, ist Vorsicht geboten.**

#### Packungsbeilage

- **Abschnitt 2**

<Einnahme> <Anwendung> von X zusammen mit anderen Arzneimitteln

Manche Arzneimittel können die Wirkung anderer Arzneimittel beeinflussen, und das kann bisweilen schwerwiegende Nebenwirkungen hervorrufen.

Informieren Sie Ihren Arzt oder Apotheker, wenn Sie andere Arzneimittel einnehmen oder kürzlich eingenommen haben, z. B.:

- Antidepressiva (z. B. SSRI (Fluoxetin, Paroxetin, Fluvoxamin), **Duloxetin** oder Bupropion)

### Pädiatrische Intoxikation

#### Zusammenfassung der Merkmale des Arzneimittels

##### Abschnitt 4.9

**Eine Überdosierung mit Amitriptylin bei Kindern kann schwerwiegende Folgen haben.** Kinder sind besonders anfällig für **Koma**, Kardiotoxizität, **Atemdepression**, Krampfanfälle, Hyponatriämie, **Lethargie, Sinustachykardie, Schläfrigkeit, Übelkeit, Erbrechen und Hyperglykämie.**

#### Packungsbeilage

##### Abschnitt 3

Wenn Sie eine größere Menge X <eingenommen> <angewendet> haben, als Sie sollten Wenden Sie sich sofort an Ihren Arzt oder die Notaufnahme des nächsten Krankenhauses. Tun Sie dies auch dann, wenn keinerlei Beschwerden oder Anzeichen einer Vergiftung erkennbar sind. Nehmen Sie das Behältnis dieses Arzneimittels mit zum Arzt oder Krankenhaus.

Anzeichen einer Überdosierung sind unter anderem:

- erweiterte Pupillen
- schneller oder unregelmäßiger Herzschlag
- Schwierigkeiten beim Wasserlassen
- trockener Mund und Zunge
- Verstopfung
- Krampfanfälle
- Fieber
- Aufgeregtheit
- Verwirrtheit
- Halluzinationen
- unkontrollierte Bewegungen
- niedriger Blutdruck, schwacher Puls, Blässe
- Atembeschwerden
- bläuliche Verfärbung der Haut
- langsamer Herzschlag
- Benommenheit
- Bewusstlosigkeit
- Koma
- verschiedene Herzbeschwerden, z. B. Herzblock, Herzschwäche, niedriger Blutdruck, kardiogener Schock, metabolische Azidose, niedriger Kaliumspiegel im Blut

**Eine Überdosierung mit Amitriptylin bei Kindern kann schwerwiegende Folgen haben. Kinder sind besonders anfällig für Koma, Herzsymptome, Atembeschwerden, Krampfanfälle, niedrigen Natriumspiegel im Blut, Lethargie, Schläfrigkeit, Übelkeit, Erbrechen und hohen Blutzuckerspiegel.**

### **Brugada-Syndrom**

#### **Zusammenfassung der Merkmale des Arzneimittels**

##### **Abschnitt 4.9**

##### Symptome

...

*Kardiale Symptome:* Arrhythmien (ventrikuläre Tachyarrhythmie, Torsade-de-pointes-Tachykardie, Kammerflimmern). Im EKG zeigen sich charakteristischerweise verlängerte PR-Intervalle, verbreiterte QRS-Komplexe, verlängerte QT-Intervalle, flache oder invertierte T-Wellen, ST-Streckensenkung sowie Herzblock unterschiedlicher Schwere mit Progression zum Herzstillstand. Die Verbreiterung des QRS-Komplexes korreliert meist gut mit der Schwere der Toxizität nach einer akuten Überdosierung. Herzinsuffizienz, Hypotonie, kardiogener Schock. Metabolische Azidose, Hypokaliämie.

**Arzneimittelüberwachung nach der Markteinführung und Literatur berichteten über Fälle von Demaskierung des Brugada-Syndroms und Brugada-EKG-Mustern (BEP) bei Überdosierung von Amitriptylin.**

### **Anhang III**

#### **Zeitplan für die Umsetzung dieser Stellungnahme**

## Zeitplan für die Umsetzung dieser Stellungnahme

Annahme der Stellungnahme der CMDh:	Sitzung der CMDh im September 2021
Übermittlung der Übersetzungen der Anhänge der Stellungnahme an die zuständigen nationalen Behörden:	05.11.2021
Umsetzung der Stellungnahme durch die Mitgliedstaaten (Einreichung der Änderung durch den Inhaber der Genehmigung für das Inverkehrbringen):	04.01.2022