

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/Perphenazin wurden folgende wissenschaftlichen Schlussfolgerungen gezogen:

In Anbetracht der verfügbaren Daten zu Wechselwirkungen mit Duloxetin, pädiatrischer Intoxikation und dem Brugada-Syndrom hält der PRAC (wie im Fall der Einzelkomponente Amitriptylin, Amitriptylin/Amitriptylinoxid, Amitriptylinoxid) kausale Zusammenhänge zwischen Amitriptylin/Perphenazin und diesen Risiken für grundsätzlich möglich. Der PRAC gelangte zu dem Schluss, dass die Produktinformationen von Arzneimitteln, die Amitriptylin/Perphenazin 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/Perphenazin der Auffassung, dass das Nutzen-Risiko-Verhältnis des Arzneimittels/der Arzneimittel, das/die Amitriptylin/Perphenazin enthält/enthalten, 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/Perphenazin 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

➤ **Adelco**

Zusammenfassung der Merkmale des Arzneimittels

Abschnitt 4.5

Duloxetin: Mögliche Erhöhung der serotonergen Aktivität bei gleichzeitiger <Einnahme> <Anwendung> von Amitriptylin mit Duloxetin.

Packungsbeilage

Abschnitt 2

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

Die gleichzeitige <Einnahme> <Anwendung> von Amitriptylin mit Duloxetin kann möglicherweise die serotonerge Aktivität erhöhen.

➤ **Mutabon**

Zusammenfassung der Merkmale des Arzneimittels

Abschnitt 4.5

.....

Arzneimittel, die durch Cytochrom P450 2D6 metabolisiert werden

.....

Darüber hinaus hemmen einige Arzneimittel die Aktivität dieses Isoenzym, wodurch intermediäre Metabolisierer auf dieselbe Ebene gebracht werden wie langsame Metabolisierer. Personen, die bei einer bestimmten Dosis von TCA Stabilität zeigen, können eine ausgeprägte Toxizität entwickeln, wenn sie gleichzeitig mit einem dieser Hemmstoffe behandelt werden. Zu den Arzneimitteln, die Cytochrom P450 2D6 blockieren, zählen mehrere, die nicht durch das Enzym metabolisiert werden (Chinidin, Cimetidin), und viele andere, die Substrate von P450 2D6 sind (zahlreiche andere Antidepressiva, Phenothiazine und die Antiarrhythmika vom Typ 1C, Propafenon und Flecainid). Alle selektiven Serotonin-Wiederaufnahmehemmer (SSRI) wie Fluoxetin, Sertralin und Paroxetin hemmen P450 2D6 **sowie Duloxetin (SNRI) (moderate Hemmung)**, obwohl das Ausmaß der Hemmung variieren kann. Das Ausmaß, in dem die Wechselwirkungen zwischen TCA **und** SSRI **oder TCA und Duloxetin (SNRI)** klinische Probleme hervorrufen können, hängt vom Grad der Hemmung und der Pharmakokinetik des jeweiligen SSRI **bzw. Duloxetin** ab. Dennoch ist bei der Anwendung einer Kombination von TCA und einem SSRI **oder Duloxetin (SNRI)** selbst beim Wechsel von einer Arzneimittelklasse zu einer anderen Vorsicht geboten. Es ist besonders wichtig, bei Patienten, bei denen die Behandlung mit Fluoxetin vorher ausgesetzt wurde, vor Beginn der Behandlung mit TCA ein angemessenes Intervall einzuhalten, da der aktive Ausgangsmetabolit eine lange Halbwertszeit hat (ein Zeitraum von mindestens 5 Wochen kann erforderlich sein).

Packungsbeilage

- **Abschnitt 2**

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

Einige Arzneimittel können die Wirkung anderer Arzneimittel beeinflussen, was manchmal zu schwerwiegenden Nebenwirkungen führen kann. Informieren Sie Ihren Arzt oder Apotheker, wenn Sie andere Arzneimittel einnehmen/anwenden bzw. vor kurzem eingenommen/angewendet haben, wie z. B.:

Antidepressiva (z. B. SSRI [Fluoxetin], und SNRI [Duloxetin]), Propafenon und Flecainid.

Intoxikation bei Kindern

- **Adelco**

Zusammenfassung der Merkmale des Arzneimittels

Abschnitt 4.9

Symptome:

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

Packungsbeilage

Abschnitt 3

Überdosierung

...

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

- **Mutabon**

Zusammenfassung der Merkmale des Arzneimittels

Abschnitt 4.9

Pädiatrische Population: Für die Behandlung von Überdosierungen bei Kindern und Erwachsenen gelten ähnliche Grundsätze. Dem Arzt wird dringend empfohlen, sich bezüglich einer spezifischen Behandlung bei Kindern an die örtliche Giftnotrufzentrale zu wenden. Obwohl Mutabon Mite nicht zur Anwendung bei Kindern angezeigt ist, kann es zu einer versehentlichen Einnahme kommen.

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

Packungsbeilage

Abschnitt 3

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

Brugada-Syndrom

➤ Adelco

Zusammenfassung der Merkmale des Arzneimittels

Abschnitt 4.9

Symptome

...

Zu diesen Ereignissen zählen extrapyramidale Symptome, fortschreitende Unterdrückung des zentralen Nervensystems von Benommenheit bis Lethargie oder Koma mit Verlust von Reflexen, Dyspnoe, Verwirrtheit, Konzentrationsstörungen, vorübergehende visuelle Halluzinationen, Agitiertheit, hyperaktive Reflexe, Unwohlsein, Benommenheit, Muskelsteifheit, Erbrechen, Hypothermie, Hyperpyrexie, kardiovaskuläre Symptome wie Arrhythmien (Verlängerung des QRS-Komplexes, ventrikuläre Tachyarrhythmien), Elektrokardiogramm-Anomalien, schwere Hypotonie, Herzinsuffizienz, metabolische Azidose, Hypokaliämie, Hyponatriämie, Krämpfe/Spasmen und okulomotorische Parese. **Arzneimittelüberwachung nach der Markteinführung und Literatur berichteten über Fälle von Demaskierung des Brugada-Syndroms und Brugada-EKG-Mustern (BEP) bei Überdosierung von Amitriptylin.**

➤ Mutabon

Zusammenfassung der Merkmale des Arzneimittels

Abschnitt 4.9

Symptome

...

Zu den klinischen Manifestationen einer Überdosierung von trizyklischen Antidepressiva gehören: Herzrhythmusstörungen, schwere Hypotonie, Konvulsionen und ZNS-Depression einschließlich Koma. EKG-Veränderungen, insbesondere in Bezug auf die QRS-Achse oder -Tiefe, sind klinisch signifikante Indikatoren für die Toxizität von trizyklischen Antidepressiva. **Arzneimittelüberwachung nach der Markteinführung und Literatur berichteten über Fälle von Demaskierung des Brugada-Syndroms und Brugada-EKG-Mustern (BEP) bei Überdosierung von Amitriptylin.** Andere Anzeichen einer Überdosierung können sein: Verwirrtheit, Konzentrationsdefizite, vorübergehende visuelle Halluzinationen, Dilatation der Pupillen, Agitation, hyperaktive Reflexe, Stupor, Somnolenz, Muskelsteifheit, Erbrechen, Hypothermie, Hyperpyrexie oder eines der als unerwünschte Ereignisse aufgeführten Symptome.

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:	5. November 2021
Umsetzung der Stellungnahme durch die Mitgliedstaaten (Einreichung der Änderung durch den Inhaber der Genehmigung für das Inverkehrbringen):	4. Januar 2022