

## **Liite I**

**Tieteelliset päätelmät ja perusteet myyntiluvan (-lupien) ehtojen muuttamiselle**

## **Tieteelliset päätelmät**

Ottaen huomioon arviointiraportin, jonka lääketurvallisuuden riskinarviointikomitea (PRAC) on tehnyt amitriptyliiniä, amitriptyliiniä/amitriptyliinioksidia, amitriptyliinioksidia koskevista määräaikaista turvallisuusraporteista (PSUR), tieteelliset päätelmät ovat seuraavat:

Saatavilla olevien tietojen perusteella, jotka koskevat yhteisvaikutusta duloksetiin kanssa, myrkytystä pediatriisilla potilailla ja Brugadan oireyhtymää, PRAC katsoo, että amitriptyliinin, amitriptyliinin/amitriptyliinioksidin, amitriptyliinioksidin ja näiden riskien välinen syy-yhteys on ainakin kohtalaisen mahdollinen. PRAC katsoi, että amitriptyliiniä, amitriptyliiniä/amitriptyliinioksidia, amitriptyliinioksidia sisältävien lääkevalmisteiden valmistetietoja on muutettava vastaavasti.

Tunnustamis- ja hajautetun menettelyn koordinoitiryhmä (CMDh) on yhtä mieltä PRAC:n tekemien päätelmien kanssa.

## **Myyntilupien ehtojen muuttamista puoltavat perusteet**

Amitriptyliiniä, amitriptyliiniä/amitriptyliinioksidia, amitriptyliinioksidia koskevien tieteellisten päätelmien perusteella CMDh katsoo, että amitriptyliiniä, amitriptyliiniä/amitriptyliinioksidia, amitriptyliinioksidia sisältävien lääkevalmisteiden hyöty-haittasapaino on muuttumaton, mikäli valmistetietoja muutetaan ehdotetulla tavalla.

CMDh:n kanta on, että tämän yksittäisen määräaikaisen turvallisuuskatsauksen piiriin kuuluvien lääkevalmisteiden myyntilupia on muutettava. Siltä osin kuin EU:ssa on tällä hetkellä hyväksytty muitakin amitriptyliiniä, amitriptyliiniä/amitriptyliinioksidia, amitriptyliinioksidia sisältäviä lääkevalmisteita tai jos niitä käsitellään tulevissa hyväksymismenettelyissä EU:ssa, CMDh suosittelee jäsenmaita / hakijaa / myyntiluvan haltijoita ottamaan tämän CMDh:n linjauksen asianmukaisesti huomioon.

## **Liite II**

**Kansallisesti hyväksytyjen lääkkeiden valmistetietoja koskevat muutokset**

Valmistetietojen asianmukaisiin kohtiin tehtävät muutokset (uusi teksti on **alleviivattu ja lihavoitu**, poistettu teksti on yliviivattu)

### **Yhteisvaikutus duloksetiin kanssa**

#### Valmisteyhteenveto

##### **Kohta 4.5**

...

CYP2D6:n estäjät: Isoentsyymien CYP2D6 toiminta voi estyä useiden lääkeaineiden vaikutuksesta. Näitä ovat esim. neuroleptiset lääkkeet, serotoniinin takaisinoton estäjät, beetasalpaajat ja rytmihäiriölääkkeet. Esimerkkejä voimakkaista CYP2D6:n estäjistä ovat bupropioni, fluoksetiini, paroksetiini ja kinidiini. Nämä lääkeaineet voivat vähentää oleellisesti trisyklisten masennuslääkkeiden aineenvaihduntaa ja suurentaa merkittävästi pitoisuuksia plasmassa. Harkitse TCA:n pitoisuuksien seuraamista plasmasta aina, kun TCA-lääkkeitä annetaan yhdessä sellaisen lääkkeen kanssa, jonka tiedetään olevan **voimakas** CYP2D6:n estäjä. Amitriptyliinin annoksen säätäminen voi olla tarpeen (katso kohta 4.2). **Varovaisuutta suositellaan, jos amitriptyliiniä annetaan samanaikaisesti duloksetiin (CYP2D6:n kohtalainen estäjä) kanssa.**

#### Pakkausseloste

- **Kohta 2**

Muut lääkevalmisteet ja amitriptyliini

Jotkin lääkkeet saattavat vaikuttaa toisten lääkkeiden vaikutukseen, mikä voi joskus aiheuttaa vakavia haittavaikutuksia. Kerro lääkärille tai apteekkihenkilökunnalle, jos parhaillaan otat tai olet äskettäin ottanut muita lääkkeitä, kuten:

- masennuslääkkeet, (esim. SSRI:t (fluoksetiini, paroksetiini, fluvoksamiini), **duloksetiini** ja bupropioni)

### **Myrkytys pediatriisilla potilailla**

#### Valmisteyhteenveto

##### **Kohta 4.9**

**Amitriptyliinin yliannostuksella voi olla vakavia seurauksia lapsille.** Lapset ovat erittäin alttiita **koomalle**, kardiotoxisuudelle, **hengityslamalle**, kouristuskohtauksille, hyponatremialle, **letargialle**, **sinustakykardialle**, **uneliaisuudelle**, **pahoinvoinnille**, **oksentelulle ja hyperglykemialle.**

#### Pakkausseloste

##### **Kohta 3**

Jos otat enemmän X:ää kuin sinun pitäisi

Ota yhteyttä lääkäriisi tai lähimpään sairaalaan välittömästi. Tee näin, vaikka et huomaisikaan mitään huonon olon tai myrkytyksen merkkejä. Ota lääkepakkaus mukaasi lähtiessäsi lääkärin vastaanotolle tai sairaalaan.

Yliannostuksen oireita ovat:

- laajentuneet pupillit
- nopea tai epätasainen syke
- virtsaamisvaikeudet
- kuiva suu ja kieli
- suolen tukkeutuminen
- kohtaukset
- kuume
- ärtyneisyys
- sekavuus
- hallusinaatit
- hallitsemattomat liikkeet
- matala verenpaine, heikko syke, kalpeus
- hengitysvaikeudet
- ihon sinertävä väri
- hidas syke
- uneliaisuus
- tajunnan menetys
- kooma
- erilaiset sydänoireet kuten sydänkatkos, sydämen vajaatoiminta, hypotensio, kardiogeeninen shokki, metabolinen asidoosi, hypokalemia.

**Amitriptyliinin yliannostuksella voi olla vakavia seurauksia lapsille. Lapset ovat erittäin alttiita koomalle, sydänoireille, hengitysvaikeuksille, kouristuskohtauksille, natriumin alhaiselle määrälle veressä, letargialle, uneliaisuudelle, pahoinvoinnille, oksentelulle ja veren korkealle sokeripitoisuudelle.**

### **Brugadan oireyhtymä**

#### **Valmisteyhteenveto**

#### **Kohta 4.9**

Oireet

....

*Sydänoireet:* Rytmihäiriöt (kammioperäiset takyarrytmiat, kääntyvien kärkien takykardia, kammiövärinä). EKG:ssa näkyy luonteenomaisesti pidentynyt PR-väli, QRS-kompleksin leveneminen, pidentynyt QT-aika, T-aallon latistuminen tai inversio, ST-välin vajoama ja eriasteisia johtumishäiriöitä aina sydänpysähdykseen. QRS-kompleksin leveneminen korreloi yleensä hyvin toksisuuden vaikeusasteen kanssa akuutissa yliannostuksessa. Sydämen vajaatoiminta, hypotensio, kardiogeeninen shokki. Metabolinen asidoosi, hypokalemia. **Markkinoille tulon jälkeen tehdyssä**

**seurannassa ja kirjallisuudessa on raportoitu tapauksia, joissa amitriptyliinin yliannostus on aiheuttanut Brugadan oireyhtymän ilmenemisen ja Brugadan EKG-muutoksia (BEP).**

### **Liite III**

#### **Tämän lausunnon toteuttamisaikataulu**

## Tämän lausunnon toteuttamisaikataulu

CMDh:n lausunnon hyväksyminen:	CMDh:n kokous syyskuussa 2021
Lausunnon liitteiden käännösten toimittaminen kansallisille toimivaltaisille viranomaisille:	05.11.2021
Lausunnon täytäntöönpano jäsenvaltioissa (myyntiluvan haltijan on toimitettava muutoshakemus):	04.01.2022