

Liite I

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

Tieteelliset päätelmät

Ottaen huomioon arviointiraportin, jonka lääketurvallisuuden riskinarviointikomitea (PRAC) on tehnyt amitriptyliinia/perfenatsiinia koskevista määräaikaisista turvallisuusraporteista (PSUR), tieteelliset päätelmät ovat seuraavat:

Duloksetiinin ja pediatriksen myrkytyksen sekä Brugada-oireyhtymän yhteisvaikutuksista saatavilla olevien tietojen perusteella PRAC katsoo (kuten myös monokomponenttien amitriptyliinin, amitriptyliinin / amitriptyliinioksidin ja amitriptyliinioksidin tapauksessa), että amitriptyliinin / perfenatsiinin ja näiden riskien välinen syy-seuraussuhde on ainakin kohtalaisen mahdollinen. PRAC katsoi, että amitriptyliinia/perfenatsiinia 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

Amitriptyliinia/perfenatsiinia koskevien tieteellisten päätelmien perusteella CMDh katsoo, että amitriptyliinia/perfenatsiinia sisältävien lääkevalmisteiden hyöty-riskisuhde 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 amitriptyliinia/perfenatsiinia sisältäviä lääkevalmisteita tai jos niitä käsitellään tulevissa hyväksymismenettelyissä EU:ssa, CMDh suosittelee jäsenvaltioita/hakijaa/ myyntiluvan haltijoita ottamaan tämän CMDh:n linjauksen asianmukaisesti huomioon.

Liite II

Kansallisesti hyväksyttyjen lääkkeiden valmistetietoja koskevat muutokset

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

Yhteisvaikutus duloksetiin kanssa

➤ Adelco

Valmisteyhteenvedo

Kohta 4.5

Duloksetiini: Mahdollisesti lisääntynyt serotonerginen vaikutus, kun amitriptyliinia annetaan yhdessä duloksetiinin kanssa.

Pakkausseloste

Kohta 2

Amitriptyliinin samanaikainen käyttö duloksetiinin kanssa voi mahdollisesti lisätä serotonergista aktiivisuutta

➤ Mutabon

Valmisteyhteenvedo

Kohta 4.5

.....

Sytokromi P450 2D6:n kautta metaboloituvat lääkkeet

.....

Lisäksi jotkin lääkkeet estävät tämän isoentsyymin toimintaa, mikä asettaa keskinopeat metaboloijat samalle tasolle kuin hitaammat metaboloijat. Henkilöille, joiden tila on vakaa annetulla annoksella trisyklistä masennuslääkettä, voi kehittyä merkittävä toksisuus, jos he saavat samanaikaisesti jotakin näistä estävistä lääkkeistä. Sytokromi P450 2D6:n toimintaa estäviä lääkkeitä ovat useat lääkkeet, jotka eivät metaboloitu entsyymin (kinidiini, simetidiini) kautta, ja monet muut lääkkeet, jotka ovat P450 2D6:n substraatteja (lukuissat muut masennuslääkkeet, fenotiatsiinit ja tyyppin 1C rytmihäiriölääkkeet propafenoni ja flekainidi). Kaikki selektiiviset serotoniinin takaisinoton estäjät (SSRI-lääkkeet), kuten fluoksetiini, sertraliini ja paroksetiini, **samoin kuin keskivahvat takaisinoton estäjät (SNRI-lääkkeet, kuten duloksetiini)** estävät P450 2D6-entsyymin toimintaa. Estämisvaikutuksen voimakkuus voi vaihdella. Se, missä määrin trisyklisten masennuslääkkeiden, SSRI-lääkkeiden **ja duloksetiinin (SNRI)** yhteisvaikutukset voivat aiheuttaa kliinisiä ongelmia, riippuu kyseisen SSRI-lääkkeen ja **duloksetiinin** estovaikutuksen voimakkuudesta ja farmakokinetiikasta. Varovaisuutta on kuitenkin noudatettava, kun trisyklistä masennuslääkettä annetaan yhdessä jonkin SSRI-lääkkeen **tai duloksetiinin (SNRI)** kanssa, myös lääkeluokasta toiseen siirryttäessä. On erityisen tärkeää huolehtia asianmukaisesta aikavälistä ennen potilaan hoidon aloittamista trisyklisillä masennuslääkkeillä, kun potilas on aiemmin keskeyttänyt fluoksetiinin käytön. Tämä johtuu aktiivisen kanta-metaboliitin pitkstä puoliintumisajasta (vähintään 5 viikkoa voi olla tarpeen).

Pakkausseloste

- **Kohta 2**

Muut lääkevalmisteet ja amitriptyliini/perfenatsiini

Jotkin lääkevalmisteet voivat vaikuttaa muiden lääkevalmisteiden toimintaan, ja tämä voi joskus aiheuttaa vakavia haittavaikutuksia. Kerro lääkärille tai apteekkien henkilökunnalle, jos parhaillaan käytät tai olet äskettäin käyttänyt muita lääkkeitä, kuten

- masennuslääkkeet (esimerkiksi SSRI-lääkkeet (fluoksetiini, propafenoni ja flekainidi), **SNRI-lääkkeet (duloksetiini)**).

Lapsen myrkytystila

- **Adelco**

Valmisteyhteenveto

Kohta 4.9

Oireet:

Amitriptyliinin yliannostuksella voi olla vakavia seurauksia lapsille. Lapsilla on erityinen alttius koomaan vaipumiselle, sydäntoksisuudelle, hengityslamalle, kohtauksille, hyponatremialle, letargialle, sinustakykardialle, uneliaisuudelle, pahoinvoinnille, oksentelulle ja hyperglykemialle.

Pakkausseloste

Kohta 3

Yliannostuksen hoito

...

Amitriptyliinin yliannostuksella voi olla vakavia seurauksia lapsille. Lapsilla on erityinen alttius koomaan vaipumiselle, sydänoireille, hengitysvaikeuksille, kohtauksille, veren alhaiselle natriumpitoisuudelle, horrokselle (letargia), uneliaisuudelle, pahoinvoinnille, oksentelulle ja veren suurelle sokeripitoisuudelle.

- **Mutabon**

Valmisteyhteenveto

Kohta 4.9

Pediatriset potilaat: Lasten ja aikuisten yliannostuksen hoidossa noudatetaan samanlaisia periaatteita. Lääkärin suositellaan pyytävän paikallisesta myrkytystietokeskuksesta neuvontaa siitä, mitä lapsipotilaan hoidossa on erityisesti otettava huomioon. Vaikka Mutabon Mite -valmistetta ei ole tarkoitettu lapsille, lapset saattavat niellä sitä vahingossa.

Amitriptyliinin yliannostuksella voi olla vakavia seurauksia lapsille. Lapsilla on erityinen alttius koomaan vaipumiselle, sydänoireille, hengitysvaikeuksille, kohtauksille, veren natriumniukkuudelle, letargialle, uneliaisuudelle, pahoinvoinnille, oksentelulle ja veren suurelle sokeripitoisuudelle.

Pakkausseloste

Kohta 3

Amitriptyliinin yliannostuksella voi olla vakavia seurauksia lapsille. Lapsilla on erityinen alttius koomaan vaipumiselle, sydänoireille, hengitysvaikeuksille, kohtauksille, veren alhaiselle natriumpitoisuudelle, horrokselle (letargia), uneliaisuudelle, pahoinvoinnille, oksentelulle ja veren suurelle sokeripitoisuudelle.

Brugadan oireyhtymä

➤ Adelco

Valmisteyhteenvedo

Kohta 4.9

Oireet:

...

Näitä tapahtumia ovat ekstrapyramidaalioireet, etenevä keskushermostolama, joka voi ilmetä uneliaisuutena, letargiana tai koomana ja refleksien häviämisenä, dyspnea, sekavuus, keskittymishäiriöt, ohimenevät näköharhat, levottomuus, hyperaktiiviset refleksit, huonovointisuus, uneliaisuus, lihasjäykkyys, oksentelu, hypotermia, hyperpyreksia, kardiovaskulaariset oireet, kuten rytmihäiriöt (QRS-kompleksin pidentyminen, kammioperäiset takyarytmiat), EKG:n poikkeavuudet, vaikea hypotensio, sydämen vajaatoiminta, metabolinen asidoosi, hypokalemia, hyponatremia, kouristukset/spasmit, okulomotorinen pareesi. **Myyntiluvan myöntämisen jälkeisessä seurannassa ja kirjallisuudessa on raportoitu amitriptyliinin yliannostuksen yhteydessä Brugadan oireyhtymän paljastumista ja Brugadan oireyhtymälle tyypillisiä EKG-tuloksia**

➤ Mutabon

Valmisteyhteenvedo

Kohta 4.9

Oireet:

...

Trisyklisten masennuslääkkeiden yliannostuksen kliinisiä oireita ovat sydämen rytmihäiriöt, vaikea hypotensio, kouristukset ja keskushermoston lamaantuminen, mukaan lukien kooma. Erityisesti QRS-akseliin tai syvyyteen liittyvät EKG-muutokset ovat kliinisesti merkittäviä trisyklisten masennuslääkkeiden aiheuttaman toksisuuden indikaattoreita. **Myyntiluvan myöntämisen jälkeisessä seurannassa ja kirjallisuudessa on raportoitu amitriptyliinin yliannostuksen yhteydessä Brugadan oireyhtymän paljastumista ja Brugadan oireyhtymälle tyypillisiä EKG-tuloksia.** Muita yliannostuksen merkkejä voivat olla sekavuus, keskittymiskyvyn puutteet, ohimenevät näköaistiharhat, pupillien laajeneminen, levottomuus, hyperaktiiviset refleksit, sulkutila, uneliaisuus, lihasjäykkyys, oksentelu, hypotermia, hyperpyreksia tai jokin haittatapahtumakohdassa luetelluista oireista.

Liite III

Tämän lausunnon toteuttamisaikataulu

Tämän lausunnon toteuttamisaikataulu

CMDh:n lausunnon hyväksyminen:	CMDh:n kokous syyskuussa 2021
Lausunnon liitteiden käännösten toimittaminen kansallisille toimivaltaisille viranomaisille:	5. marraskuuta 2021
Lausunnon täytäntöönpano jäsenvaltioissa (myyntiluvan haltijan on toimitettava muutoshakemus):	4. tammikuuta 2022