

Viðauki I

Vísindalegar niðurstöður og ástæður fyrir breytingu á skilmálum markaðsleyfanna

Vísindalegar niðurstöður

Að teknu tilliti til matsskýrslu PRAC um PSUR fyrir *amitriptylín, amitriptylín / amitriptylínóxíð, amitriptylínóxíð* eru vísindalegu niðurstöðurnar svohljóðandi:

Í ljósi fyrirliggjandi upplýsinga um milliverkun við duloxetín, eitrun hjá börnum og Brugada heilkenni, telur PRAC að orsakasamhengi sé á milli amitriptylín, amitriptylín / amitriptylínóxíð, amitriptylínóxíð og sú áhætta sé að minnsta kosti hugsanlegur möguleiki. PRAC komst að þeirri niðurstöðu að breyta skuli lyfjaupplýsingum fyrir amitriptylín, amitriptylín / amitriptylínóxíð, amitriptylínóxíð í samræmi við það.

CMDh er sammála vísindalegum niðurstöðum PRAC.

Ástæður fyrir breytingum á skilmálum markaðsleyfisins/markaðsleyfanna

Á grundvelli vísindalegra niðurstaðna fyrir amitriptylín, amitriptylín / amitriptylínóxíð, amitriptylínóxíð telur CMDh að jafnvægið á milli ávinnings og áhættu af lyfinu/lyfjunum, sem innihalda amitriptylín, amitriptylín / amitriptylínóxíð, amitriptylínóxíð, sé óbreytt að því gefnu að áformaðar breytingar á lyfjaupplýsingunum séu gerðar.

CMDh kemst að þeirri niðurstöðu að breyta skuli markaðsleyfum lyfja sem tilgreind eru í þessu sameiginlega PSUR mati. CMDh mælir einnig með því að viðkomandi aðildarríki og umsækjandi/markaðsleyfishafar annarra lyfja, sem innihalda fyrir amitriptylín, amitriptylín / amitriptylínóxíð, amitriptylínóxíð og eru með markaðsleyfi innan Evrópusambandsins eða fá markaðsleyfi innan Evrópusambandsins í framtíðinni, taki tillit til þessarar niðurstöðu CMDh.

Viðauki II

Breytingar á lyfjaupplýsingum lyfja með landsmarkaðsleyfi

Breytingar sem gera á í viðeigandi köflum í lyfjaupplýsingunum (nýr texti er **undirstrikaður og feitlettraður**, texti sem á að eyða er **gegnumstrikaður**)

Milliverkun við duloxetín

Samantekt á eiginleikum lyfs

Kafla 4.5

...

CYP2D6-hemlar: Ýmis lyf geta verkað sem hemlar á CYP2D6-ísóensímið, t.d. sefandi lyf, serótónín-endurupptökuhemlar, betablokkar og lyf við hjartsláttartruflunum. Dæmi um sterka CYP2D6-hemla eru búprópíón, flúoxetín, paroxetín og kínidín. Þessi lyf geta valdið verulegri minnkun á umbrotum TCA-lyfja og talsverðri hækkun á plasmagildum. Íhuga skal að hafa eftirlit með plasmabéttni TCA-lyfja þegar þau eru gefin samhliða öðrum lyfjum sem vitað er að eru **sterkir** CYP2D6-hemlar. **Nauðsynlegt getur verið að breyta skömmtum amitriptýlín (sjá kafla 4.2).**

Gæta skal varúðar þegar amitriptýlín er gefið samhliða duloxetíni, sem er meðalsterkur CYP2D6 hemill.

Fylgiseðill

Kafla 2

Notkun annarra lyfja samhliða amitriptýlín

Sum lyf geta haft áhrif á verkun annarra lyfja og þetta getur stundum valdið alvarlegum aukaverkunum. Látið lækninn eða lyfjafræðing vita um öll önnur lyf sem eru notuð, hafa nýlega verið notuð eða kynnu að verða notuð, svo sem:

- þunglyndislyf (t.d. SSRI-lyf (flúoxetín, paroxetín, flúvoxamín), **duloxetín** og búprópíón).

Eitrun hjá börnum

Samantekt um eiginleika lyfs

Kafla 4.9

Ofskömmun amitriptýlín hjá börnum getur haft alvarlegar afleiðingar. Börnum er einkum hætt við **dái**, eiturrifum á hjarta, **öndunarbælingu**, flogum, blóðnatríumlækkun, **svefnhöfga**, **skútahraðtaki**, **syfju**, **ógleði**, **uppköstum** og **blóðsykurshækkun**.

Fylgiseðill

Kafla 3

Ef tekinn er stærri skammtur af X en mælt er fyrir um

Hafðu strax samband við lækninn eða bráðadeild næsta sjúkrahúss. Gerðu þetta jafnvel þótt engin merki séu um óþægindi eða eitrun. Hafðu ílát lyfsins meðferðis ef þú ferð til læknis eða á sjúkrahús.

Á meðal einkenna ofskömmunar eru:

- útvíkuð sjáöldur
- hraður eða óreglulegur hjartsláttur
- erfiðleikar með þvaglát
- þurr munnur og tunga

- garnateppa
- flog
- hiti
- órói
- ruglkennt ástand
- ofskynjanir
- stjórnlausar hreyfingar
- lágur blóðþrýstingur, veikur púls, fölvi
- öndunarerfiðleikar
- bláleit húð
- hægari hjartsláttur
- syfja
- meðvitundarleysi
- dá
- ýmis einkenni frá hjarta svo sem gáttasleglarof, hjartabilun, lágþrýstingur, hjartalost, efnaskiptablóðsýring, kalíumbrestur

Ofskömmun amitriptylíns hjá börnum getur haft alvarlegar afleiðingar. Börn eru sérstaklega útsett fyrir dái, hjartaeinkennum, öndunarerfiðleikum, flogum, lágu magni natríums í blóði, svefnhöfða, syfju, ógleði, uppköstum og háum blóðsykri.

Brugada heilkenni

Samantekt eiginleika lyfs

Kaflí 4.9

Einkenni

...

Einkenni frá hjarta: Hjartsláttartruflanir (sleglahraðsláttur, torsade de pointes, sleglatíf). Hjartalínurit sýna með einkennandi hætti lengt PR-bil, breikkun á QRS-komplex, QT-lengingu, flatari T-bylgju eða umhverfingu hennar, ST-lækkun og mismunandi stig gáttasleglarofs sem þróast í hjartastopp. Yfirleitt er góð fylgni milli breikkunar á QRS-komplex og alvarleika eiturhrifa eftir bráða ofskömmun. Hjartabilun, lágþrýstingur, hjartalost. Efnaskiptablóðsýring, blóðkalíumlækkun, ~~blóðnatríumlækkun~~. **Í eftirliti eftir markaðssetningu og útgefnum ritum hefur verið tilkynnt um að komið hafi í ljós undirliggjandi Brugada heilkenni og Brugada mynstur á hjartalínuriti við ofskömmun amitriptylíns.**

Viðauki III

Tímaáætlun fyrir innleiðingu þessarar niðurstöðu

Tímaáætlun fyrir innleiðingu á niðurstöðunni

Samþykki CMDh á niðurstöðunni:	CMDh fundur september 2021
Þýðingar á viðaukum niðurstöðunnar sendar til yfirvalda í viðkomandi löndum:	05/11/2021
Innleiðing aðildarríkjanna á niðurstöðunni (umsókn um breytingu frá markaðsleyfishafa):	04/01/2022