

Bijlage I

Wetenschappelijke conclusies en redenen voor de wijziging van de voorwaarden van de vergunning(en) voor het in de handel brengen

Wetenschappelijke conclusies

Rekening houdend met het beoordelingsrapport van het Risicobeoordelingscomité voor geneesmiddelenbewaking (PRAC) over de periodieke veiligheidsupdate(s) (PSUR('s)) voor amitriptyline, amitriptyline/amitriptylineoxide, amitriptylineoxide, heeft de CMD(h) de volgende wetenschappelijke conclusies getrokken:

Gezien de beschikbare gegevens over de interactie met duloxetine, pediatrische intoxicatie en het Brugada-syndroom acht het PRAC een causaal verband tussen amitriptyline, amitriptyline/amitriptylineoxide, amitriptylineoxide en deze risico's op zijn minst een redelijke mogelijkheid. Het PRAC concludeerde dat de productinformatie van producten die amitriptyline, amitriptyline/amitriptylineoxide, amitriptylineoxide bevatten dienovereenkomstig dient te worden aangepast.

De CMD(h) stemt in met de door het PRAC getrokken wetenschappelijke conclusies.

Redenen voor de wijziging van de voorwaarden verbonden aan de vergunning(en) voor het in de handel brengen

Op basis van de wetenschappelijke conclusies voor amitriptyline, amitriptyline/amitriptylineoxide, amitriptylineoxide is de CMD(h) van mening dat de baten-risicoverhouding van het (de) geneesmiddel(en) dat (die) amitriptyline, amitriptyline/amitriptylineoxide, amitriptylineoxide bevat(ten) ongewijzigd blijft op voorwaarde dat de voorgestelde wijzigingen in de productinformatie worden aangebracht.

De CMD(h) is van mening dat de vergunning(en) voor het in de handel brengen van producten die binnen het toepassingsgebied van deze enkelvoudige PSUR-beoordeling vallen, dient (dienen) te worden gewijzigd. Voor zover bijkomende geneesmiddelen die amitriptyline, amitriptyline/amitriptylineoxide, amitriptylineoxide bevatten op dit moment in de EU zijn goedgekeurd of aan toekomstige goedkeuringsprocedures in de EU onderhevig zijn, adviseert de CMD(h) dat de betrokken lidstaten en de aanvragers/handelsvergunninghouders rekening houden met dit standpunt van de CMD(h).

Bijlage II

Wijzigingen in de productinformatie van het (de) nationaal geregistreerde geneesmiddel(en)

Wijzigingen die opgenomen dienen te worden in de relevante rubrieken van de productinformatie (nieuwe tekst **onderstreept en vetgedrukt**, verwijderde tekst ~~doorgehaald~~)>

Interactie met duloxetine

Samenvatting van de productkenmerken

Rubriek 4.5

...

CYP2D6-remmers: Het CYP2D6-isozym kan worden geremd door diverse geneesmiddelen, zoals neuroleptica, serotonineheropnameremmers, bètablokkers en antiaritmica. Voorbeelden van sterke CYP2D6-remmers zijn onder meer bupropion, fluoxetine, paroxetine en kinidine. Deze geneesmiddelen kunnen aanzienlijke dalingen in het TCA-metabolisme veroorzaken en een duidelijke toename in de plasmaconcentraties. Overweeg om de TCA-plasmaspiegels te meten wanneer een TCA moet worden toegediend met een ander geneesmiddel dat een bekende **sterke** remmer van CYP2D6 is. Het kan nodig zijn om de dosis van amitriptyline aan te passen (zie rubriek 4.2).

Er is voorzichtigheid geboden in het geval van gelijktijdige toediening van amitriptyline met duloxetine, een matige CYP2D6-remmer.

Bijsluiter

- **Rubriek 2**

Gebruikt u nog andere geneesmiddelen?

Sommige geneesmiddelen kunnen een invloed hebben op de werking van andere geneesmiddelen, en dit kan soms ernstige bijwerkingen veroorzaken.

Gebruikt u naast X nog andere geneesmiddelen, heeft u dat kort geleden gedaan of bestaat de mogelijkheid dat u in de nabije toekomst andere geneesmiddelen gaat gebruiken? Vertel dat dan aan uw arts of apotheker.

- antidepressiva (bv. SSRI's (fluoxetine, paroxetine, fluvoxamine), **duloxetine**, en bupropion) ;

Pediatrische intoxicatie

Samenvatting van de productkenmerken

Rubriek 4.9

Overdosering met amitriptyline bij kinderen kan ernstige gevolgen hebben. Kinderen zijn met name gevoelig voor **coma**, cardiotoxiciteit, **ademhalingsdepressie**, toevallen, hyponatriëmie, **lethargie, sinustachycardie, sufheid, misselijkheid, braken en hyperglykemie.**

Bijsluiter

- **Rubriek 3**

Heeft u te veel van dit middel gebruikt?

Neem onmiddellijk contact op met uw arts of ga naar de afdeling Spoedeisende Hulp van het dichtstbijzijnde ziekenhuis. Doe dit ook als er geen tekenen van ongemak of vergiftiging zijn. Neem de verpakking van dit geneesmiddel mee als u naar een arts of ziekenhuis gaat.

Symptomen van een overdosis zijn:

- verwijde pupillen

- snelle of onregelmatige hartslag
- moeilijk kunnen plassen
- droge mond en tong
- verstopping (obstipatie)
- toevallen
- koorts
- opgewondenheid
- verwarring
- hallucinaties
- ongecontroleerde bewegingen
- lage bloeddruk, zwakke pols, bleekheid
- ademhalingsmoeilijkheden
- blauwe verkleuring van de huid
- vertraagde hartslag
- sufheid
- bewusteloosheid
- coma
- verschillende hartsymptomen zoals hartblok, hartfalen, lage bloeddruk, cardiogene shock, metabole acidose, hypokaliëmie.

Overdosering met amitriptyline bij kinderen kan ernstige gevolgen hebben. Kinderen zijn vooral gevoelig voor coma, hartklachten, moeite met ademen, toevallen, een laag gehalte natrium in het bloed, lethargie (dat is sloom zijn, weinig energie hebben en veel slapen), sufheid, misselijkheid, overgeven en een hoge bloedsuikerspiegel.

Brugada-syndroom

Samenvatting van de productkenmerken

Rubriek 4.9

Symptomen

...

Cardiale symptomen: aritmieën (ventriculaire tachycardie, torsade de pointes, ventriculaire fibrillatie); ECG vertoont vaak een verlengd PR-interval, verbreding van het QRS-complex, QT-verlenging, T-golf-vervlakking of -inversie, ST-segment-depressie, en verschillende gradaties van hartblok wat zich kan ontwikkelen tot een hartstilstand; er bestaat vaak een duidelijke correlatie tussen verbreding van het QRS-complex en de ernst van de toxiciteit na een acute overdosis; hartfalen, hypotensie, cardiogene shock; metabole acidose en hypokaliëmie. **Tijdens post-marketing-surveillance en in de literatuur zijn gevallen gemeld waarbij het Brugada-syndroom aan het licht is gekomen en zijn Brugada-ECG-patronen (BEP) gezien bij overdosering met amitriptyline.**

Bijlage III

Tijdschema voor de tenuitvoerlegging van deze aanbeveling

Tijdschema voor de tenuitvoerlegging van deze aanbeveling

Vaststelling van de CMD(h)-aanbeveling:	september 2021, bijeenkomst van de CMD(h)
Overdracht van de vertalingen van de bijlagen bij de aanbeveling aan de nationale bevoegde instanties:	05/11/2021
Tenuitvoerlegging van de aanbeveling door de lidstaten (indiening van de wijziging door de houder van de vergunning voor het in de handel brengen):	04/01/2022