

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/perfenazine, heeft de CMD(h) de volgende wetenschappelijke conclusies getrokken:

Gezien de beschikbare gegevens over **geneesmiddelreactie met eosinofilie en systemische symptomen (DRESS) en de geneesmiddel-kruideninteractie (sint-janskruid)** uit de literatuur, spontane meldingen, waaronder in sommige gevallen een nauwe temporele relatie, een positieve de-challenge en/of re-challenge, en gezien een plausibel werkingsmechanisme, beschouwt de PRAC een causaal verband tussen de bovengenoemde gebeurtenissen en amitriptyline als ten minste een redelijke mogelijkheid. Daarom heeft het PRAC geconcludeerd dat de productinformatie van producten die amitriptyline/perfenazine bevatten dienovereenkomstig moet worden gewijzigd.

Na beoordeling van de aanbeveling van het PRAC, stemt de CMD(h) in met de algemene conclusies van het PRAC en de redenen voor die aanbeveling.

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/perfenazine is de CMD(h) van mening dat de baten-risicoverhouding van het (de) geneesmiddel(en) dat (die) amitriptyline/perfenazine bevat(ten) ongewijzigd blijft op voorwaarde dat de voorgestelde wijzigingen in de productinformatie worden aangebracht.

De CMD(h) beveelt aan de voorwaarden verbonden aan de vergunning(en) voor het in de handel brengen te wijzigen.

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~~)

Geneesmiddeleninteractie met sint-janskruid (*Hypericum perforatum*)

Samenvatting van de productkenmerken

Rubriek 4.5. “Interacties met andere geneesmiddelen en andere vormen van interactie”. Een interactie dient te worden toegevoegd/vervallen (indien nodig) als volgt:

Sint-janskruid (*Hypericum perforatum*):

Gelijktijdige toediening van amitriptyline en sint-janskruid (*Hypericum perforatum*), als bekende cytochroom P450-inductor, kan het metabolisme van amitriptyline verhogen, wat leidt tot lagere plasmaconcentraties amitriptyline en een verminderde antidepressieve respons.

Bijsluiter

Rubriek 2. “Wanneer mag u dit middel niet innemen of moet u er extra voorzichtig mee zijn?”

[...]

Neemt u nog andere geneesmiddelen in?

Neemt u naast amitriptyline nog sint-janskruid (*Hypericum perforatum*, een kruidenmiddel dat onder andere wordt gebruikt tegen depressie) in, heeft u dat kort geleden gedaan of bestaat de mogelijkheid dat u binnenkort sint-janskruid gaat innemen? Vertel dat dan uw arts of apotheker, omdat dit het metabolisme van amitriptyline kan verhogen, wat leidt tot lagere plasmaconcentraties amitriptyline en een verminderde antidepressieve respons.

Samenvatting van de productkenmerken

Een waarschuwing dient te worden toegevoegd als volgt:

4.4 Bijzondere waarschuwingen en voorzorgen bij gebruik

Amitriptyline

Ernstige huidreacties

Ernstige bijwerkingen van de huid (*severe cutaneous adverse reactions, SCAR's*), waaronder geneesmiddelenreactie met eosinofilie en systemische symptomen (*drug reaction with eosinophilia and systemic symptoms, DRESS*), die levensbedreigend of fataal kunnen zijn, zijn gemeld bij behandeling met amitriptyline. De meeste reacties traden op binnen 2 tot 6 weken.

Op het moment van voorschrijven dienen patiënten te worden geïnformeerd over de tekenen en symptomen en nauwlettend te worden gecontroleerd op huidreacties.

Indien er tekenen en symptomen ontstaan die op deze reacties wijzen, dient het gebruik van <geneesmiddel> onmiddellijk te worden stopgezet en mag de behandeling met <geneesmiddel> bij deze

patiënt in geen geval meer opnieuw worden gestart en dient (indien van toepassing) een alternatieve behandeling te worden overwogen.

Rubriek 4.8 Bijwerkingen

De volgende bijwerking(en) dienen te worden toegevoegd aan de Huid- en onderhuidaandoeningen met de frequentie niet bekend:

Samenvatting van het veiligheidsprofiel:

Ernstige bijwerkingen van de huid (*severe cutaneous adverse reactions, SCAR's*), waaronder geneesmiddelenreactie met eosinofilie en systemische symptomen (*drug reaction with eosinophilia and systemic symptoms, DRESS*), zijn gemeld bij behandeling met amitriptyline (zie rubriek 4.4)

Tabel met bijwerkingen

Systeem/orgaanklasse huid- en onderhuidaandoeningen: Frequentie: niet bekend

Geneesmiddelenreactie met eosinofilie en systemische symptomen (DRESS)

Bijsluiter

Rubriek 2 Bijzondere waarschuwingen en voorzorgen bij gebruik

Ernstige problemen met uw huid, waaronder een erge ontsteking van de huid door een allergie op een medicijn (DRESS), zijn gemeld bij behandeling met <geneesmiddel>. Stop met het gebruik van <geneesmiddel> en roep onmiddellijk medische hulp in als u een of meer van de verschijnselen uit rubriek 4 opmerkt die op deze ernstige huidproblemen kunnen wijzen.

Rubriek 4 Bijwerkingen

Frequentie: niet bekend

Stop met het gebruik van <geneesmiddel> en roep onmiddellijk medische hulp in als u een van de volgende verschijnselen opmerkt:

Uitgebreide huiduitslag, hoge lichaamstemperatuur en opgezette lymfeklieren (DRESS of geneesmiddelovergevoeligheidssyndroom).

Bijlage III

Tijdschema voor de tenuitvoerlegging van deze aanbeveling

Tijdschema voor de tenuitvoerlegging van deze aanbeveling

Vaststelling van de CMD(h)-aanbeveling:	september, bijeenkomst van de CMD(h)
Overdracht van de vertalingen van de bijlagen bij de aanbeveling aan de nationale bevoegde instanties:	3 november 2024
Tenuitvoerlegging van de aanbeveling door de lidstaten (indiening van de wijziging door de houder van de vergunning voor het in de handel brengen):	2 januari 2025