

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 Risicobedoordelingscomité 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 de interactie met duloxetine, pediatrische intoxicatie en het Brugada-syndroom is het PRAC van mening (zoals in het geval van de monocomponent amitriptyline, amitriptyline/amitriptylinoxide, amitriptylinoxide) dat een causaal verband tussen amitriptyline/perfenazine en deze risico's op zijn minst een redelijke mogelijkheid is. Het PRAC heeft geconcludeerd dat de productinformatie van producten die amitriptyline/perfenazine bevatten dienovereenkomstig moet worden gewijzigd.

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 / 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) 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/perfenazine 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

➤ **Adelco**

Samenvatting van de productkenmerken

Rubriek 4.5

Duloxetine: Mogelijk verhoogde serotonerge activiteit bij gelijktijdige toediening van amitriptyline en duloxetine.

Bijsluiter

Rubriek 2

Gelijktijdige toediening van amitriptyline en duloxetine kan mogelijk de serotonerge activiteit verhogen.

➤ **Mutabon**

Samenvatting van de productkenmerken

Rubriek 4.5

.....

Geneesmiddelen gemetaboliseerd door cytochroom P450 2D6

.....

Bovendien remmen sommige geneesmiddelen de activiteit van dit iso-enzym, waardoor intermediaire metaboliseerders op hetzelfde vlak worden geplaatst als slechtere metaboliseerders. Personen die stabiel zijn bij een bepaalde dosis TCA kunnen duidelijke toxiciteit ontwikkelen als ze gelijktijdig worden behandeld met een van deze remmende geneesmiddelen. Van de geneesmiddelen die cytochroom P450 2D6 blokkeren, worden er verschillende niet door het enzym gemetaboliseerd (kinidine, cimetidine) en zijn diverse andere middelen substraten van P450 2D6 (talrijke andere antidepressiva, fenothiazinen en de antiaritmica type 1C propafenon en flecaïnide). Alle selectieve serotonine-heropnameremmers (SSRI's) zoals fluoxetine, sertraline en paroxetine, remmen P450 2D6, **en matige serotonine-norepinefrineheropnameremmers (SNRI's) zoals duloxetine**, hoewel de omvang van de tweegegebrachte remming kan variëren. De mate waarin de interacties tussen TCA's, SSRI's **en duloxetine (SNRI)** klinische problemen kunnen veroorzaken, hangt af van het niveau van de remming en van de farmacokinetiek van de specifieke betrokken SSRI en **duloxetine**. Desalniettemin is voorzichtigheid geboden bij het toedienen van een combinatie van TCA en SSRI's, **of duloxetine (SNRI)**, zelfs bij overschakeling van de ene geneesmiddelenklasse op een andere. Bij een patiënt bij wie de toediening van fluoxetine eerder werd opgeschort, is het vooral belangrijk om te zorgen voor een passend interval voordat de behandeling met TCA's wordt gestart: dit heeft te maken met de lange halfwaardetijd van de actieve moedermetaboliet (er kan een periode van ten minste 5 weken nodig zijn).

Bijsluiter

• **Rubriek 2**

Gebruikt u nog andere geneesmiddelen?

Sommige geneesmiddelen kunnen de werking van andere geneesmiddelen beïnvloeden en dit kan soms ernstige bijwerkingen veroorzaken. Gebruikt u naast amitriptyline/perfenazine nog andere geneesmiddelen of hebt u dat kort geleden gedaan? Vertel dat dan uw arts of apotheker. Het gaat hierbij onder andere om:

- antidepressiva (bijv. SSRI's (fluoxetine, propafenon en flecaïnide), **SNRI (duloxetine)**).

Pediatrische intoxicatie

➤ Adelco

Samenvatting van de productkenmerken

Rubriek 4.9

Symptomen:

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

Bijsluiter

Rubriek 3

Behandeling van overdosering

...

Overdosering met amitriptyline bij kinderen kan ernstige gevolgen hebben. Kinderen zijn vooral gevoelig voor coma, hartklachten, moeite hebben met ademen, epileptische aanvallen, een laag natriumgehalte in het bloed, zich sloom voelen en weinig energie hebben en veel slapen (lethargie), sufheid, misselijkheid, overgeven en een hoog bloedsuikergehalte.

➤ Mutabon

Samenvatting van de productkenmerken

Rubriek 4.9

Pediatrische patiënten: Bij de behandeling van overdosering bij kinderen en volwassenen worden vergelijkbare beginselen toegepast. De arts wordt ten eerste aangeraden contact op te nemen met het lokale antigifcentrum in verband met specifieke behandeling bij kinderen. Hoewel Mutabon Mite niet geïndiceerd is voor gebruik bij kinderen, kan onbedoelde inname voorkomen.

Overdosering met amitriptyline bij kinderen kan ernstige gevolgen hebben. Kinderen zijn vooral gevoelig voor coma, cardiale symptomen, ademhalingsmoeilijkheden, epileptische aanvallen, een laag natriumgehalte in het bloed, lethargie, sufheid, misselijkheid, braken en een hoog bloedsuikergehalte.

Bijsluiter

Rubriek 3

Overdosering met amitriptyline bij kinderen kan ernstige gevolgen hebben. Kinderen zijn vooral gevoelig voor coma, hartklachten, moeite hebben met ademen, epileptische aanvallen, een laag natriumgehalte in het bloed, zich sloom voelen en weinig energie hebben en veel slapen (lethargie), sufheid, misselijkheid, overgeven en een hoog bloedsuikergehalte.

Brugada-syndroom

➤ Adelco

Samenvatting van de productkenmerken

Rubriek 4.9

Symptomen:

...

Deze voorvallen omvatten extrapiramidale symptomen, progressieve onderdrukking van het centraal zenuwstelsel, van sufheid tot lethargie of coma met verlies van reflexen, dyspneu, verwardheid, concentratiestoornissen, voorbijgaande visuele hallucinaties, agitatie, hyperactieve reflexen, ongemak, sufheid, spierstijfheid, braken, hypothermie, hyperpyrexie, cardiovasculaire symptomen zoals: aritmieën (verlenging van het QRS-complex, ventriculaire tachyarritmieën), elektrocardiografische afwijkingen, ernstige hypotensie, hartfalen, metabole acidose, hypokaliëmie, hyponatriëmie, convulsies/spasmen, oculomotorische parese. **Tijdens postmarketingsurveillance 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.**

➤ Mutabon

Samenvatting van de productkenmerken

Rubriek 4.9

Symptomen:

...

De klinische manifestaties van overdosering van tricyclische antidepressiva omvatten: hartritmestoornissen, ernstige hypotensie, convulsies en depressie van het centrale zenuwstelsel, waaronder coma. ECG-veranderingen, vooral met betrekking tot de QRS-as of -diepte, zijn klinisch significante indicatoren van de toxiciteit van tricyclische antidepressiva. **Tijdens postmarketingsurveillance 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.** Andere tekenen van overdosering kunnen zijn: verwardheid, concentratiestoornissen, voorbijgaande visuele hallucinaties, verwijding van de pupillen, agitatie, hyperactieve reflexen, stupor, somnolentie, spierstijfheid, braken, hypothermie, hyperpyrexie of een van de symptomen die als bijwerkingen worden vermeld.

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:	5 november 2021
Tenuitvoerlegging van de aanbeveling door de lidstaten (indiening van de wijziging door de houder van de vergunning voor het in de handel brengen):	4 januari 2022