

## **Vedlegg I**

**Vitenskapelige konklusjoner og grunnlag for endring i vilkårene for markedsføringstillatelsen**

## **Vitenskapelige konklusjoner**

Basert på evalueringsrapporten fra PRAC vedrørende den/de periodiske sikkerhetsoppdateringsrapporten(e) (PSUR) for amitriptylin, amitriptylin/amitriptylinoksid og amitriptylinoksid er de vitenskapelige konklusjonene som følger:

I lys av tilgjengelige data på interaksjon med duloksetin, forgiftning hos barn og Brugadas syndrom vurderer PRAC at det minst er en rimelig mulighet for en årsakssammenheng mellom amitriptylin, amitriptylin/amitriptylinoksid og amitriptylinoksid og disse risikoene. PRAC har konkludert at produktinformasjonen for legemidler som inneholder amitriptylin, amitriptylin/amitriptylinoksid og amitriptylinoksid, bør endres i henhold til dette.

CMDh støtter PRACs vitenskapelige konklusjoner.

## **Grunnlag for endring i vilkårene for markedsføringstillatelsen(e)**

Basert på de vitenskapelige konklusjonene for amitriptylin, amitriptylin/amitriptylinoksid og amitriptylinoksid mener CMDh at nytte-/ risikoforholdet for legemidlet (legemidler) som inneholder amitriptylin, amitriptylin/amitriptylinoksid og amitriptylinoksid er uforandret, til tross for de foreslåtte endringene i produktinformasjonen.

CMDh er kommet frem til at markedsføringstillatelsen(e) for legemidler som omfattes av denne PSUR-en, skal endres. I den grad andre legemidler som inneholder amitriptylin, amitriptylin/amitriptylinoksid og amitriptylinoksid er godkjent i EU/EØS, eller vil bli godkjent i fremtidige godkjenningprosedyrer i EU/EØS, anbefaler CMDh at berørte medlemsland og søker/innehaver av markedsføringstillatelser tar hensyn til CMDhs standpunkt.

## **Vedlegg II**

**Endringer i produktinformasjonen for nasjonalt godkjent(e) legemiddel(legemidler)**

**Endringer som skal tas inn i de aktuelle avsnittene i produktinformasjonene** (ny tekst er understreket og i fet skrift, slettet tekst er ~~gjennomstreket~~)

### Interaksjon med duloksetin

#### Preparatomtale

##### Punkt 4.5

...

CYP2D6-hemmere: CYP2D6-isozymeret kan inhiberes av en rekke legemidler, for eksempel nevroleptika, serotoninreopptakshemmere, betablokkere og antiarytmika. Eksempler på sterke CYP2D6-hemmere inkluderer bupropion, fluoksetin, paroksetin og kinidin. Disse legemidlene kan gi betydelige reduksjoner i TCA-metabolismen og markante økninger i plasmakonsentrasjonen. Vurder å overvåke TCA-plasmanivåene når en TCA skal gis samtidig med et annet legemiddel som er kjent for å være en **sterk** hemmer av CYP2D6. Dosejustering av amitriptylin kan bli nødvendig (se pkt. 4.2).

**Forsiktighet anbefales ved samtidig administrering av amitriptylin med duloksetin, en moderat CYP2D6-hemmer.**

#### Pakningsvedlegg

- Avsnitt 2

Andre legemidler og amitriptylin

Noen legemidler kan endre effekten til andre legemidler som iblant kan føre til alvorlige bivirkninger. Rådfør deg med lege eller apotek dersom du bruker eller nylig har brukt andre legemidler, som:

- antidepressiva (for eksempel SSRI (fluoksetin, paroksetin, fluvoksamin), **duloksetin** og bupropion)

### Forgiftning hos barn

#### Preparatomtale

##### Punkt 4.9

**Overdosering av amitriptylin hos barn kan få alvorlige konsekvenser.** Barn er spesielt utsatt for **koma**, kardiotoxisitet, **hypoventilasjon**, anfall, hyponatremi, **letargi**, **sinustakykardi**, **døsighet**, **kvalme**, **oppkast** og **hyperglykemi**.

#### Pakningsvedlegg

##### Avsnitt 3

Dersom du tar for mye av X

Kontakt lege eller nærmeste sykehus eller legevakt umiddelbart. Gjør dette selv om du ikke kjenner tegn til ubehag eller forgiftning. Ta med deg legemiddelbeholderen hvis du drar til en lege eller et sykehus.

Symptomer på overdose omfatter:

- utvidede pupiller
- rask eller uregelmessig hjerterytme
- vanskeligheter med vannlating

- tørr munn og tunge
- tarmløkkering
- anfall
- feber
- agitasjon (uro/rastløshet)
- forvirring
- hallusinasjoner
- ukontrollerte bevegelser
- lavt blodtrykk, svak puls, blekhet
- pustevansker
- blå misfarging i huden
- redusert hjerterytme
- døsighet
- tap av bevissthet
- koma
- ulike hjertesymptomer slik som hjerteblokk, hjertesvikt, hypotensjon, kardiogent sjokk, metabolsk acidose, hypokalemi.

**Overdosering av amitriptylin hos barn kan få alvorlige konsekvenser. Barn er spesielt utsatt for koma, hjertesymptomer, pustevansker, anfall, lave natriumnivåer i blodet, sløvhets, døsighet, kvalme, oppkast og høye blodsukkernivåer.**

### **Brugadas syndrom**

#### **Preparatomtale**

#### **Punkt 4.9**

#### Symptomer

...

Hjertesymptomer: Arytmier (ventrikkeltakykardi, torsade de pointes, ventrikkelflimmer). EKG viser karakteristisk forlenget PR-intervall, utvidelse av QRS-kompleks, QT-forlengelse, T-bølgeutflating eller inversjon, ST-segmentdepresjon og varierende grad av hjerteblokk som utvikles til hjertestans. Utvidelse av QRS-komplekset korrelerer vanligvis godt med graden av toksisitet ved akutte overdoseringer. Hjertesvikt, hypotensjon, kardiogent sjokk. Metabolsk acidose, hypokalemi.

**Overvåkning etter markedsføring og litteratur har rapportert om tilfeller av Brugadas syndrom og Brugada EKG-mønstre (BEP) ved amitriptylinoverdose.**

### **Vedlegg III**

#### **Tidsplan for gjennomføring av dette vedtaket**

## Tidsplan for gjennomføring av vedtaket

Godkjennelse av CMDh-vedtak:	September 2021 CMDh-møte
Oversettelsene av vedleggene til vedtaket oversendes til nasjonale myndigheter:	05/11/2021
Medlemsstatene implementerer vedtaket (MT-innehaver sender inn endringssøknad):	04/01/2022