

## **Bilaga I**

### **Vetenskapliga slutsatser och skäl till ändring av villkoren för godkännande för försäljning**

## **Vetenskapliga slutsatser**

Med hänsyn till utredningsrapporten från kommittén för säkerhetsövervakning och riskbedömning av läkemedel (PRAC) gällande den periodiska säkerhetsuppdateringen (de periodiska säkerhetsuppdateringarna) (PSUR) för amitriptylin/perfenazin dras följande vetenskapliga slutsatser:

Med tanke på de tillgängliga uppgifterna om interaktionen med duloxetin, om pediatrik intoxication och om Brugadas syndrom anser PRAC (liksom för monokomponenten amitriptylin, amitriptylin/amitriptylinoxid, amitriptylinoxid) att ett orsakssamband mellan amitriptylin/perfenazin och förekomsten av nämnda risker är åtminstone en rimlig möjlighet. PRAC fann att produktinformationen till produkter som innehåller amitriptylin/perfenazin bör ändras i enlighet med detta.

CMD(h) instämmer i PRAC:s vetenskapliga slutsatser.

## **Skäl till ändring av villkoren för godkännande för försäljning**

Baserat på de vetenskapliga slutsatserna för amitriptylin/perfenazin anser CMD(h) att nytta-riskförhållandet för läkemedlet (läkemedlen) som innehåller amitriptylin/perfenazin är oförändrat under förutsättning att de föreslagna ändringarna görs i produktinformationen.

CMD(h) anser att godkännandena för försäljning av produkter som omfattas av denna PSUR-bedömning ska ändras. I den mån ytterligare läkemedel som innehåller amitriptylin/perfenazin för närvarande är godkända i EU eller genomgår framtida godkännandeförfaranden i EU, rekommenderar CMD(h) att berörd medlemsstat och sökanden/innehavare av godkännande för försäljning tar hänsyn till detta ställningstagande.

## **Bilaga II**

**Ändringar i produktinformationen till det nationellt godkända läkemedlet  
(de nationellt godkända läkemedlen)**

**Ändringar som ska inkluderas i berörda avsnitt i produktinformationen** (ny text understruken och i fetstil, borttagen text genomstruken)

### **Interaktion med duloxetin**

#### **➤ Adelco**

### **Produktresumé**

#### **Avsnitt 4.5**

Duloxetin: Potentiellt ökad serotonerg aktivitet när amitriptylin administreras samtidigt med duloxetin.

### **Bipacksedel**

#### **Avsnitt 2**

Samtidig administrering av amitriptylin och duloxetin kan möjligen öka den serotonerga aktiviteten.

#### **➤ Mutabon**

### **Produktresumé**

#### **Avsnitt 4.5**

.....

### **Läkemedel som metaboliseras av cytokrom P450 2D6**

.....

Dessutom hämmar vissa läkemedel aktiviteten hos detta isoenzym och placerar således intermediära metabolisere på samma nivå som sämre metabolisere. Individer som visar stabilitet vid en given dos av ett tricykliskt antidepressivt läkemedel (TCA) kan utveckla en tydlig toxicitet om de samtidigt behandlas med ett av dessa hämmande läkemedel. Läkemedel som blockerar cytokrom P450 2D6 innefattar flera läkemedel som inte metaboliseras av enzymet (kinidin, cimetidin) och många andra som är substrat av P450 2D6 (ett flertal andra antidepressiva medel, fenotiaziner och antiarytmiläkemedlen av typ 1C propafenon och flekainid). Alla selektiva serotoninåterupptagshämmare (SSRI) såsom fluoxetin, sertralin och paroxetin hämmar P450 2D6, **liksom medelstarkt verkande återupptagshämmare (SNRIS) såsom duloxetin**, även om hämningens omfattning kan variera. I vilken utsträckning interaktioner mellan TCA, SSRI **och duloxetin (SNRI)** kan skapa kliniska problem beror på hämningsnivån och farmakokinetiken för de specifika SSRI- och **duloxetinläkemedel** som berörs. Försiktighet bör dock iakttas vid administrering av en kombination av TCA och SSRI (oavsett typ), **eller duloxetin (SNRI)**, även vid byte från en läkemedelsklass till en annan. Det är särskilt viktigt med ett tillräckligt långt uppehåll innan en patient som har avbrutit behandling med fluoxetin påbörjar behandling med TCA. Detta beror på den aktiva modermetabolitens långa halveringstid (ett uppehåll på minst 5 veckor kan behövas).

### **Bipacksedel**

#### **• Avsnitt 2**

Andra läkemedel och amitriptylin/perfenazin

Vissa läkemedel kan påverka effekten av andra läkemedel och detta kan i vissa fall orsaka allvarliga biverkningar. Tala om för läkare eller apotekspersonal om du tar eller nyligen har tagit andra läkemedel, till exempel

- läkemedel mot depression (t.ex. SSRI-preparat (fluoxetin, propafenon och flekainid), **SNRI (duloxetin)**).

## **Pediatrisk förgiftning**

### **➤ Adelco**

## **Produktresumé**

### **Avsnitt 4.9**

#### **Symtom:**

**Överdoserering av amitriptylin hos barn kan få allvarliga följder.** Barn är särskilt känsliga för **koma, kardiotoxicitet, andningsdepression, kramper, hyponatremi, letargi, sinustakykardi, dåsighet, illamående, kräkningar och hyperglykemi.**

## **Bipacksedel**

### **Avsnitt 3**

Överdoserbehandling

...

**Överdoserering av amitriptylin hos barn kan få allvarliga följder.** Barn är särskilt känsliga för **koma, hjärtsymtom, andningssvårigheter, kramper, låg natriumhalt i blodet, letargi, dåsighet, illamående, kräkningar och högt blodsocker.**

### **➤ Mutabon**

## **Produktresumé**

### **Avsnitt 4.9**

*Pediatrisk population:* Liknande principer har antagits för behandling av överdoserering hos barn och vuxna. Läkaren rekommenderas starkt att kontakta den lokala giftinformationscentralen när det gäller specifik behandling av barn. Även om Mutabon Mite inte är indicerat för användning till barn, kan oavsiktligt intag inträffa.

**Överdoserering av amitriptylin hos barn kan få allvarliga följder.** Barn är särskilt känsliga för **koma, hjärtsymtom, andningssvårigheter, kramper, låg natriumhalt i blodet, letargi, dåsighet, illamående, kräkningar och högt blodsocker.**

## **Bipacksedel**

### **Avsnitt 3**

**Överdoserering av amitriptylin hos barn kan få allvarliga följder.** Barn är särskilt känsliga för **koma, hjärtsymtom, andningssvårigheter, kramper, låg natriumhalt i blodet, letargi, dåsighet, illamående, kräkningar och högt blodsocker.**

## **Brugadas syndrom**

### **➤ Adelco**

#### **Produktresumé**

#### **Avsnitt 4.9**

#### **Symtom:**

...

Dessa händelser omfattar extrapyramidala symtom, progressiv hämning av centrala nervsystemet, från dåsighet till letargi eller koma med förlust av reflexer, dyspné, förvirring, koncentrationsstörningar, övergående synhallucinationer, agitation, hyperaktiva reflexer, obehag, dåsighet, muskelstelhet, kräkningar, hypotermi, hyperpyrexia, kardiovaskulära symtom som: arytmier (förlängning av QRS-komplexet, ventrikulär takyarytmi), EKG-avvikelser, allvarlig hypotoni, hjärtsvikt, metabolisk acidosis, hypokalemi, hyponatremi, kramper/spasmer, okulomotorisk pares. **Övervakning efter godkännande för försäljning och i litteraturen rapporterade fall av demaskering av Brugadas syndrom och Brugada-EKG-mönster (BEP) vid överdos av amitriptylin.**

### **➤ Mutabon**

#### **Produktresumé**

#### **Avsnitt 4.9**

#### **Symtom:**

...

Kliniska manifestationer av överdosering av tricykliska antidepressiva läkemedel inkluderar hjärtdysrytmi, svår hypotoni, kramper och depression i centrala nervsystemet, inklusive koma. Förändringar av EKG, särskilt med avseende på QRS-axeln eller QRS-djupet, är kliniskt signifikanta indikatorer på toxiciteten hos tricykliska antidepressiva läkemedel. **Övervakning efter godkännande för försäljning och i litteraturen rapporterade fall av demaskering av Brugadas syndrom och Brugada-EKG-mönster (BEP) vid överdos av amitriptylin.** Andra tecken på överdosering kan vara förvirring, koncentrationsnedsättning, övergående synhallucinationer, pupilldilatation, agitation, hyperaktiva reflexer, stupor, somnolens, muskelstelhet, kräkningar, hypotermi, hyperpyrexia eller något av de symtom som listas som biverkningar.

### **Bilaga III**

#### **Tidtabell för implementering av detta ställningstagande**

### **Tidtabell för implementering av detta ställningstagande**

|                                                                                                                                 |                            |
|---------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|----------------------------|
| Antagande av CMD(h):s ställningstagande:                                                                                        | September 2021 CMD(h)-möte |
| Överföring av översättningarna av ställningstagandets bilagor till nationella behöriga myndigheter:                             | 5 november 2021            |
| Medlemsstaternas implementering av ställningstagandet (inlämning av ändringen från innehavaren av godkännande för försäljning): | 4 januari 2022             |