

Приложение I

**Научни заключения и основания за промяна на условията на
разрешението(ята) за употреба**

Научни заключения

Предвид оценъчния доклад на PRAC относно ПАДБ за амитриптилин/перфеназин научните заключения са, както следва:

С оглед на наличните данни за взаимодействие с дулоксетин, интоксикация при педиатрични пациенти и синдром на Brugada, PRAC приема (както в случая с еднокомпонентен амитриптилин, амитриптилин/амитриптилинов оксид, амитриптилинов оксид), че причинно-следствена връзка между амитриптилин/перфеназин и тези рискове е най-малкото е възможно да съществува. Заключението на PRAC е, че продуктовата информация за продуктите, съдържащи амитриптилин/перфеназин, следва да бъде съответно изменена.

CMDh се съгласява с научните заключения на PRAC.

Основания за промяната на условията на разрешението(ята) за употреба

Въз основа на научните заключения за амитриптилин/перфеназин CMDh счита, че съотношението полза/риск за лекарствения(ите) продукт(и), съдържащ(и) амитриптилин/перфеназин, е непроменено с предложените промени в продуктовата информация.

CMDh достигна до становище, че разрешението(ята) за употреба на продуктите, попадащи в обхвата на настоящата единна оценка на ПАДБ, трябва да бъде(ат) изменено(и). В случаите, при които други лекарствени продукти, съдържащи амитриптилин/перфеназин, са понастоящем разрешени за употреба в ЕС или са предмет на бъдещи процедури по разрешаване за употреба в ЕС, CMDh препоръчва засегнатите държави членки и заявителите/притежателите на разрешенията за употреба да вземат предвид това становище на CMDh.

Приложение II

**Изменения в продуктова информация на лекарствен(и) продукт(и),
разрешен(и) по национални процедури**

Изменения, които трябва да бъдат включени в съответните точки на продуктова информация (новият текст е подчертан и удебелен, изтритият текст е задраскан)

Взаимодействие с дулоксетин

➤ Adelco

Кратка характеристика на продукта

Точка 4.5

Дулоксетин: Потенциално увеличена серотонинергична активност при едновременно приложение на амитриптилин с дулоксетин.

Листовка

Точка 2

Едновременното приложение на амитриптилин и дулоксетин може да повиши серотонинергичната активност

➤ Mutabon

Кратка характеристика на продукта

Точка 4.5

.....

Лекарства, метаболизирани чрез цитохром P450 2D6

.....

Освен това някои лекарства инхибират активността на този изоензим, като по този начин поставят междинните метаболити на същото ниво като по-бавните метаболити. Лица, показващи стабилност при определена доза TCA, могат да развият значителна токсичност, ако са подложени на съпътстващо лечение с някое от тези инхибиращи лекарства. Лекарствата, които блокират цитохром P450 2D6, включват някои, които не се метаболизират от ензима (хинидин, циметидин), и много други, които са субстрати на P450 2D6 (редица други антидепресанти, фенотиазини и антиаритмични лекарства тип 1C пропafenон и флекаинид). Всички селективни инхибитори на обратното захващане на серотонина (SSRI), като например флуоксетин, сертралин и пароксетин, инхибират P450 2D6, **както и умерените инхибитори на обратното захващане (SNRIs), като например дулоксетин**, въпреки че степента на генерираното инхибиране може да бъде различна. Степента, в която взаимодействието между TCA, SSRI **и дулоксетин (SNRI)** може да създаде клинични проблеми, зависи от нивото на инхибиране и от фармакокинетиката на конкретните SSRI и **дулоксетин**. Въпреки това трябва да се внимава, когато се прилага комбинация от TCA и SSRI **или дулоксетин (SNRI)**, дори когато се преминава от един клас лекарства към друг. Особено важно е да се осигури подходящ интервал преди началото на лечението с TCA при пациенти, които преди това са прекратили приема на флуоксетин: това се дължи на дългия полуживот на активния основен метаболит (може да е необходим период от поне 5 седмици).

Листовка

- **Точка 2**

Другите лекарства и амитриптилин/перфеназин

Някои лекарства могат да повлияят върху действието на други лекарства, а това понякога може да причини сериозни нежелани реакции. Трябва да информирате Вашия лекар или фармацевт, ако приемате или наскоро сте приемали други лекарства, като например:

- антидепресанти (напр. SSRI (флуоксетин, пропafenон и флекаинид), **SNRI (дулоксетин)**).

Интоксикация при педиатрични пациенти

- **Adelco**

Кратка характеристика на продукта

Точка 4.9

Симптоми:

Предозирането с амитриптилин при деца може да има сериозни последствия. Децата са изложени в по-голяма степен на риск от **кома**, кардиотоксичност, **респираторна депресия**, припадъци, хипонатриемия, **летаргия, синусова тахикардия, сънливост, гадене, повръщане и хипергликемия.**

Листовка

Точка 3

Лечение при предозиране

...

Предозирането с амитриптилин при деца може да има сериозни последствия. Децата са изложени в по-голяма степен на риск от кома, сърдечни симптоми, затруднено дишане, припадъци, ниско ниво на натрий в кръвта, летаргия, сънливост, гадене, повръщане и високо ниво на кръвната захар.

- **Mutabon**

Кратка характеристика на продукта

Точка 4.9

Педиатрична популация: Подобни принципи са възприети и при лечението на предозиране при деца и възрастни. Настоятелно се препоръчва лекарят да се свърже с местния център по токсикология по отношение на специфичното лечение при деца. Въпреки че Mutabon Mite не е показан за употреба при деца, може да настъпи случайно поглъщане.

Предозирането с амитриптилин при деца може да има сериозни последствия. Децата са изложени в по-голяма степен на риск от кома, сърдечни симптоми, затруднено дишане, припадъци, хипонатриемия, летаргия, сънливост, гадене, повръщане и хипергликемия.

Листовка

Точка 3

Предозирането с амитриптилин при деца може да има сериозни последици. Деца са изложени в по-голяма степен на риск от кома, сърдечни симптоми, затруднено дишане, припадъци, ниско ниво на натрий в кръвта, летаргия, сънливост, гадене, повръщане и високо ниво на кръвната захар.

Синдром на Brugada

➤ Adelco

Кратка характеристика на продукта

Точка 4.9

Симптоми:

...

Тези събития включват екстрапирамидни симптоми, прогресивно потискане на централната нервна система, от сънливост до летаргия или кома със загуба на рефлекс, диспнея, обърканост, нарушения в концентрацията, преходни визуални халюцинации, възбуда, хиперактивни рефлексии, дискомфорт, сънливост, мускулна скованост, повръщане, хипотермия, хиперпирексия, сърдечно-съдови симптоми като: аритмии (удължаване на QRS-комплекса, камерни тахиаритмии), аномалии при електрокардиографно изследване, тежка хипотония, сърдечна недостатъчност, метаболитна ацидоза, хипокалиемия, хипонатриемия, конвулсии/спазми, пареза на очнодвигателните мускули. **Съобщавани са случаи при постмаркетингово наблюдение и в литературата на прояви на синдром на Brugada и ЕКГ промени тип Brugada (Brugada ECG patterns, BEP) при предозиране с амитриптилин.**

➤ Mutabon

Кратка характеристика на продукта

Точка 4.9

Симптоми:

...

Клиничните прояви на предозиране с трициклически антидепресанти включват: сърдечна аритмия, тежка хипотония, конвулсии и депресия на ЦНС, включително кома. Промените в ЕКГ, особено свързани с оста или дълбочината на QRS, са клинично значими показатели за токсичност на трициклическите антидепресанти. **Съобщавани са случаи при постмаркетингово наблюдение и в литературата на прояви на синдром на Brugada и ЕКГ промени тип Brugada (Brugada ECG patterns, BEP) при предозиране с амитриптилин.** Други признаци при предозиране могат да включват: обърканост, дефицит на концентрация, преходни визуални халюцинации, разширяване на зениците, възбуда, хиперактивни рефлексии, ступор, сънливост, мускулна ригидност, повръщане, хипотермия, хиперпирексия или някой от симптомите, посочени като нежелани реакции.

Приложение III

График за изпълнение на настоящото становище

График за изпълнение на настоящото становище

Приемане на становището на CMDh:	септември 2021 г., на заседание на CMDh
Предаване на преводите на приложенията към становището на националните компетентни органи:	5 ноември 2021 г.
Изпълнение на становището от държавите членки (подаване на заявление за промяна от притежателя на разрешението за употреба):	4 януари 2022 г.