

Παράρτημα Ι

Επιστημονικά πορίσματα και λόγοι για την τροποποίηση των όρων άδειας(-ών) κυκλοφορίας

Επιστημονικά πορίσματα

Λαμβάνοντας υπόψη την έκθεση αξιολόγησης της Επιτροπής Φαρμακοεπαγρύπνησης-Αξιολόγησης Κινδύνου (PRAC) σχετικά με την (τις) Έκθεση(-εις) Περιοδικής Παρακολούθησης της Ασφάλειας (ΕΠΠΑ) για την αμιτριπυλίνη, αμιτρυπτιλίνη / οξείδιο αμιτριπυλίνης, οξείδιο αμιτριπυλίνης, τα επιστημονικά πορίσματα είναι τα εξής:

Ενόψει των διαθέσιμων στοιχείων σχετικά με την αλληλεπίδραση με τη ντουλοξετίνη, την τοξικότητα στον παιδιατρικό πληθυσμό και το σύνδρομο Brugada, η PRAC θεωρεί ότι υπάρχει εύλογη πιθανότητα αιτιώδους σχέσης ανάμεσα στην αμιτριπυλίνη, αμιτρυπτιλίνη / οξείδιο αμιτριπυλίνης, οξείδιο αμιτριπυλίνης και τους παραπάνω κινδύνους. Η PRAC κατέληξε στο συμπέρασμα πως οι πληροφορίες προϊόντος σκευασμάτων που περιέχουν αμιτριπυλίνη, αμιτρυπτιλίνη / οξείδιο αμιτριπυλίνης, οξείδιο αμιτριπυλίνης πρέπει να τροποποιηθούν ανάλογα.

Η CMDh συμφωνεί με τα επιστημονικά πορίσματα της PRAC.

Λόγοι για την τροποποίηση των όρων άδειας(-ών) κυκλοφορίας

Με βάση τα επιστημονικά πορίσματα για την αμιτριπυλίνη, αμιτρυπτιλίνη / οξείδιο αμιτριπυλίνης, οξείδιο αμιτριπυλίνης, η CMDh έκρινε ότι η σχέση οφέλους-κινδύνου του (των) φαρμακευτικού(-ών) προϊόντος(-ων) που περιέχει(-ουν) αμιτριπυλίνη, αμιτρυπτιλίνη / οξείδιο αμιτριπυλίνης, οξείδιο αμιτριπυλίνης παραμένει αμετάβλητη, υπό την επιφύλαξη των προτεινόμενων αλλαγών στις πληροφορίες του προϊόντος.

Η CMDh καταλήγει στο συμπέρασμα ότι η (οι) άδεια(-ες) κυκλοφορίας των προϊόντων που εμπίπτουν στο πλαίσιο εφαρμογής της παρούσας διαδικασίας αξιολόγησης ΕΠΠΑ πρέπει να τροποποιηθούν. Στον βαθμό που υπάρχουν άλλα φαρμακευτικά προϊόντα που περιέχουν αμιτριπυλίνη, αμιτρυπτιλίνη / οξείδιο αμιτριπυλίνης, οξείδιο αμιτριπυλίνης και διαθέτουν ήδη άδεια κυκλοφορίας στην ΕΕ ή υπόκεινται σε μελλοντικές διαδικασίες έκδοσης άδειας κυκλοφορίας στην ΕΕ, η CMDh συνιστά στα ενδιαφερόμενα κράτη μέλη και στους αιτούντες/κατόχους αδειών κυκλοφορίας να λάβουν σοβαρά υπόψη τους τη θέση αυτή της CMDh.

Παράρτημα II

**Τροποποιήσεις στις πληροφορίες του (των) εθνικά εγκεκριμένου(-ων) φαρμακευτικού(-ών)
προϊόντος(-ων)**

Τροποποιήσεις που πρέπει να συμπεριληφθούν στις αντίστοιχες παραγράφους των πληροφοριών του προϊόντος (νέο κείμενο με υπογράμμιση και έντονη γραφή, διαγεγραμμένο κείμενο με διακριτή διαγράμμιση)

Αλληλεπίδραση με τη ντουλοξετίνη

Περίληψη των Χαρακτηριστικών του Προϊόντος

Παράγραφος 4.5

...

Αναστολείς του CYP2D6: Το ισοένζυμο CYP2D6 μπορεί να ανασταλεί με μία ποικιλία φαρμάκων, π.χ. νευροληπτικά, αναστολείς επαναπρόσληψης σεροτονίνης, β-αναστολείς και αντιαρρυθμικά. Παραδείγματα ισχυρών αναστολέων CYP2D6 περιλαμβάνουν τη βουπροπιόνη, τη φλουοξετίνη, την παροξετίνη και την κινιδίνη. Αυτά τα φάρμακα ενδέχεται να προκαλέσουν σημαντική μείωση στον μεταβολισμό των TCA και σημειώνονται αυξήσεις στις συγκεντρώσεις στο πλάσμα. Εξετάστε την παρακολούθηση των επιπέδων TCA στο πλάσμα κάθε φορά που ένα TCA πρόκειται να συγχωρηγηθεί με ένα άλλο φάρμακο που είναι γνωστό ότι είναι ισχυρός αναστολέας του CYP2D6. Ενδέχεται να απαιτείται προσαρμογή της δόσης της αμιτριπυλίνης (βλέπε παράγραφο 4.2). Συστήνεται προσοχή σε περίπτωση συγχωρήγησης αμιτριπυλίνης με ντουλοξετίνη, η οποία είναι ένας μέτριος αναστολέας του CYP2D6.

Φύλλο Οδηγιών Χρήσης

Παράγραφος 2

Άλλα φάρμακα και αμιτριπυλίνη

Ορισμένα φάρμακα ενδέχεται να επηρεάσουν τη δράση άλλων φαρμάκων και αυτό μπορεί μερικές φορές να προκαλέσει σοβαρές παρενέργειες.

Ενημερώστε τον γιατρό ή τον φαρμακοποιό σας εάν παίρνετε ή έχετε πρόσφατα πάρει άλλα φάρμακα:

- αντικαταθλιπτικά (π.χ. αναστολείς επαναπρόσληψης σεροτονίνης (φλουοξετίνη, παροξετίνη, φλουβοξαμίνη), ντουλοξετίνη, και βουπροπιόνη).

Τοξικότητα στον παιδιατρικό πληθυσμό

Περίληψη των Χαρακτηριστικών του Προϊόντος

Παράγραφος 4.9

Η υπερδοσολογία με αμιτριπυλίνη σε παιδιά ενδέχεται να έχει σοβαρές συνέπειες. Τα παιδιά είναι ιδιαίτερα ευαίσθητα στο κώμα, την καρδιοτοξικότητα, την αναπνευστική καταστολή, τις επιληπτικές κρίσεις, την υπονατριαιμία, τον λήθαργο, την φλεβοκομβική ταχυκαρδία, την υπνηλία, τη ναυτία, τους εμέτους και την υπεργλυκαιμία.

Φύλλο Οδηγιών Χρήσης

Παράγραφος 3

Εάν πάρετε μεγαλύτερη δόση X από την κανονική

Επικοινωνήστε αμέσως με τον γιατρό σας ή το πλησιέστερο τμήμα επειγόντων περιστατικών του νοσοκομείου. Αυτό πρέπει να το κάνετε ακόμα και αν δεν υπάρχουν σημεία δυσφορίας ή δηλητηρίασης. Πάρτε το δοχείο αυτού του φαρμάκου μαζί σας, αν πάτε σε γιατρό ή στο νοσοκομείο.

Τα συμπτώματα της υπερβολικής δόσης περιλαμβάνουν:

- διεσταλμένες κόρες οφθαλμών
- γρήγορο ή ακανόνιστο καρδιακό παλμό
- δυσκολίες στην ούρηση
- ξηροστομία και ξηρή γλώσσα
- εντερική απόφραξη
- κρίσεις
- πυρετό
- ευερεθιστότητα
- σύγχυση
- παραισθήσεις
- ανεξέλεγκτες κινήσεις
- χαμηλή αρτηριακή πίεση, αδύναμο σφυγμό, ωχρότητα
- δυσκολία στην αναπνοή
- κυανή χρώση στο δέρμα
- μειωμένο καρδιακό ρυθμό
- υπνηλία
- απώλεια συνείδησης
- κώμα
- διάφορα καρδιακά συμπτώματα όπως καρδιακός αποκλεισμός, καρδιακή ανεπάρκεια, υπόταση, καρδιογενές σοκ, μεταβολική οξέωση, υποκαλιαιμία.

Η υπερδοσολογία με αμιτριπτυλίνη σε παιδιά ενδέχεται να έχει σοβαρές συνέπειες. Τα παιδιά είναι ιδιαίτερα ευαίσθητα στο κώμα, τα καρδιολογικά συμπτώματα, τη δυσκολία στην αναπνοή, τις επιληπτικές κρίσεις, τα χαμηλά επίπεδα νατρίου στο αίμα, τον λήθαργο, την υπνηλία, τη ναυτία, τους εμέτους και τα υψηλά επίπεδα σακχάρου στο αίμα.

Σύνδρομο Brugada

Περίληψη των Χαρακτηριστικών του Προϊόντος

Παράγραφος 4.9

Συμπτώματα

....

Καρδιολογικά συμπτώματα: Αρρυθμίες (κοιλιακές ταχυαρρυθμίες, πολύμορφη κοιλιακή ταχυκαρδία, κοιλιακή μαρμαρυγή). Το ΗΚΓ καταδεικνύει χαρακτηριστικά παρατεταμένο διάστημα PR, διεύρυνση του συμπλέγματος QRS, παράταση του διαστήματος QT, επιπέδωση του κύματος T ή αναστροφή αυτού, κατάσπαση του διαστήματος ST και διάφορους βαθμούς του καρδιακού αποκλεισμού που

εξελίσσεται σε καρδιακή στασιμότητα. Η διεύρυνση του συμπλέγματος QRS συνήθως συσχετίζεται καλά με τη σοβαρότητα της τοξικότητας έπειτα από οξεία υπερδοσολογία. Καρδιακή ανεπάρκεια, υπόταση, καρδιογενές σοκ. Μεταβολική οξέωση, υποκαλιαιμία. **Η επιτήρηση μετά την κυκλοφορία στην αγορά και η βιβλιογραφία αναφέρουν περιπτώσεις αποκάλυψης του συνδρόμου Brugada και ηλεκτροκαρδιογραφικών προτύπων Brugada (BEP) με υπερδοσολογία της αμιτριπυλίνης.**

Παράρτημα III

Χρονοδιάγραμμα εφαρμογής της παρούσας γνώμης

Χρονοδιάγραμμα εφαρμογής της παρούσας γνώμης

Έγκριση της γνώμης της CMDh:	Συνεδρίαση της CMDh Σεπτέμβριος 2021
Διαβίβαση των μεταφράσεων των παραρτημάτων της γνώμης της CMDh στις Εθνικές Αρμόδιες Αρχές:	05/11/2021
Εφαρμογή της γνώμης από τα κράτη μέλη (υποβολή της τροποποίησης από τον Κάτοχο της Άδειας Κυκλοφορίας):	04/01/2022