

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(-σεις) Περιοδικής Παρακολούθησης της Ασφάλειας (ΕΠΠΑ) για την αμιτριπτυλίνη/την περφεναζίνη, τα επιστημονικά πορίσματα είναι τα εξής:

Λαμβάνοντας υπόψη τα διαθέσιμα δεδομένα σχετικά με την αλληλεπίδραση με τη ντουλοξετίνη, τη δηλητηρίαση σε παιδιά και το σύνδρομο Brugada, η PRAC θεωρεί (όπως και στην περίπτωση του μεμονωμένου συστατικού αμιτριπτυλίνη, αμιτριπτυλίνη/οξείδιο αμιτριπτυλίνης, οξείδιο αμιτριπτυλίνης) ότι η αιτιώδης σχέση μεταξύ αμιτριπτυλίνης/ περφεναζίνης και των εν λόγω κινδύνων αποτελεί τουλάχιστον εύλογη πιθανότητα. Η PRAC κατέληξε στο συμπέρασμα ότι οι πληροφορίες προϊόντος για προϊόντα που περιέχουν αμιτριπτυλίνη/περφεναζίνη θα πρέπει να τροποποιηθούν αναλόγως.

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 αμιτριπτυλίνη/περφεναζίνη, η CMDh έκρινε ότι η σχέση οφέλους-κινδύνου του (των) φαρμακευτικού(-ών) προϊόντος(-ων) που περιέχει(-ουν) αμιτριπτυλίνη/ περφεναζίνη 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 πεδίο εφαρμογής της παρούσας διαδικασίας αξιολόγησης ΕΠΠΑ πρέπει να τροποποιηθεί(-ούν). Στον βαθμό που υπάρχουν άλλα φαρμακευτικά προϊόντα που περιέχουν αμιτριπτυλίνη/ περφεναζίνη 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 δεόντως υπόψη τους τη θέση αυτή της CMDh.

Παράρτημα ΙΙ

**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 διαγραφή)

Αλληλεπίδραση με ντουλοξετίνη

➤ Adelco

Περίληψη των Χαρακτηριστικών του Προϊόντος

Παράγραφος 4.5

Ντουλοξετίνη: Δυνητικά αυξημένη σεροτονινεργική δράση κατά τη συγχορήγηση αμιτριπτυλίνης με ντουλοξετίνη.

Φύλλο οδηγιών χρήσης

Τμήμα 2

Η συγχορήγηση αμιτριπτυλίνης με ντουλοξετίνη μπορεί ενδεχομένως να αυξήσει την σεροτονινεργική δράση.

➤ Mutabon

Περίληψη των Χαρακτηριστικών του Προϊόντος

Παράγραφος 4.5

.....

Φάρμακα που μεταβολίζονται από το κυτόχρωμα P450 2D6

.....

Επιπλέον, κάποια φάρμακα αναστέλλουν τη δράση αυτού του ισοενζύμου και ως εκ τούτου τοποθετούν ενδιάμεσους μεταβολιστές στο ίδιο επίπεδο με τους φτωχότερους μεταβολιστές. Άτομα που εμφανίζουν σταθερότητα σε μια συγκεκριμένη δόση TCA ενδέχεται να αναπτύξουν σημαντική τοξικότητα εάν υποβληθούν σε ταυτόχρονη θεραπεία με ένα από αυτά τα ανασταλτικά φάρμακα. Φάρμακα που αναστέλλουν το κυτόχρωμα P450 2D6 περιλαμβάνουν αρκετά τα οποία δεν μεταβολίζονται από το ένζυμο (κινιδίνη, σιμετιδίνη), και πολλά άλλα που είναι υποστρώματα του P450 2D6 (αρκετά άλλα αντικαταθλιπτικά, φαινοθειαζίνες και τα αντιαρρυθμικά φάρμακα τύπου 1C, προπαφαινόνη και φλεκαϊνίδη). Όλοι οι εκλεκτικοί αναστολείς επαναπρόσληψης σεροτονίνης (SSRIs), όπως η φθοροξετίνη, η σερτραλίνη και η παροξετίνη αναστέλλουν τη δράση του P450 2D6, **καθώς και οι μέτριοι αναστολείς επαναπρόσληψης σεροτονίνης (SNRIs), όπως η ντουλοξετίνη**, αν και το μέγεθος της προκαλούμενης αναστολής ενδέχεται να διαφέρει. Ο βαθμός στον οποίο ενδέχεται να προκαλέσουν κλινικά ζητήματα οι αλληλεπιδράσεις μεταξύ των TCA, SSRIs **και της ντουλοξετίνης (SNRI)** εξαρτάται από το επίπεδο αναστολής και τη φαρμακοκινητική του συγκεκριμένου SSRI και της **ντουλοξετίνης** που εμπλέκεται. Ωστόσο, απαιτείται προσοχή κατά τη χορήγηση συνδυασμού TCA και οποιουδήποτε SSRI, **ή ντουλοξετίνης (SNRI)**, ακόμη και κατά τη μετάβαση από μια κατηγορία φαρμάκων σε μια άλλη. Είναι ιδιαίτερα σημαντικό να διασφαλιστεί ένα κατάλληλο χρονικό διάστημα πριν την έναρξη της θεραπείας με TCA σε ασθενή στον οποίο είχε προηγουμένως ανασταλεί η χορήγηση φθοροξετίνης: αυτό οφείλεται στο μεγάλο χρόνο ημιζωής του ενεργού μητρικού μεταβολίτη (ενδέχεται να απαιτείται περίοδος τουλάχιστον 5 εβδομάδων).

Φύλλο οδηγιών

- **Τμήμα 2**

Άλλα φάρμακα και αμιτριπτυλίνη/περφεναζίνη

Ορισμένα φάρμακα ενδέχεται να επηρεάσουν τη δράση άλλων φαρμάκων, γεγονός που μπορεί ορισμένες φορές να προκαλέσει σοβαρές ανεπιθύμητες ενέργειες. Ενημερώστε τον γιατρό ή τον φαρμακοποιό σας εάν παίρνετε ή έχετε πάρει πρόσφατα άλλα φάρμακα, όπως:

- αντικαταθλιπτικά [π.χ. εκλεκτικοί αναστολείς επαναπρόσληψης σεροτονίνης (SSRI) (φθοροξετίνη, προπαφενόνη και φλεκαϊνίδη), **SNRI (ντουλοξετίνη)**].

Δηλητηρίαση σε παιδιά

- **Adelco**

Περίληψη των Χαρακτηριστικών του Προϊόντος

Παράγραφος 4.9

Συμπτώματα:

Η υπερδοσολογία με αμιτριπτυλίνη σε παιδιά θα μπορούσε να έχει σοβαρές συνέπειες. Τα παιδιά είναι ιδιαίτερα ευάλωτα σε κώμα, καρδιοτοξικότητα, αναπνευστική καταστολή, επιληπτικές κρίσεις, υπονατριαιμία, λήθαργο, φλεβοκομβική ταχυκαρδία, υπνηλία, ναυτία, έμετο και υπεργλυκαιμία.

Φύλλο οδηγιών

Παράγραφος 3

Αντιμετώπιση της υπερδοσολογίας

...

Η υπερδοσολογία με αμιτριπτυλίνη σε παιδιά θα μπορούσε να έχει σοβαρές συνέπειες. Τα παιδιά είναι ιδιαίτερα ευάλωτα σε κώμα, καρδιακά συμπτώματα, δυσκολία στην αναπνοή, επιληπτικές κρίσεις, χαμηλά επίπεδα νατρίου στο αίμα, λήθαργο, υπνηλία, ναυτία, έμετο και υψηλά επίπεδα σακχάρου στο αίμα.

- **Mutabon**

Περίληψη των Χαρακτηριστικών του Προϊόντος

Παράγραφος 4.9

Παιδιατρικός πληθυσμός: Παρόμοιες αρχές υιοθετούνται για την αντιμετώπιση της υπερδοσολογίας σε παιδιά και ενήλικες. Συνιστάται ιδιαίτερα στον γιατρό να επικοινωνεί με το τοπικό κέντρο δηλητηριάσεων σχετικά με συγκεκριμένη θεραπεία σε παιδιά. Παρόλο που το Mutabon Mite δεν ενδείκνυται για χρήση σε παιδιά, ενδέχεται να υπάρξει τυχαία κατάποση.

Η υπερδοσολογία με αμιτριπτυλίνη σε παιδιά θα μπορούσε να έχει σοβαρές συνέπειες. Τα παιδιά είναι ιδιαίτερα ευάλωτα σε κώμα, καρδιακά συμπτώματα, δυσκολία στην αναπνοή, επιληπτικές

κρίσεις, χαμηλά επίπεδα νατρίου στο αίμα, λήθαργο, υπνηλία, ναυτία, έμετο και υψηλά επίπεδα σακχάρου στο αίμα.

Φύλλο οδηγιών

Παράγραφος 3

Η υπερδοσολογία με αμιτριπτυλίνη σε παιδιά θα μπορούσε να έχει σοβαρές συνέπειες. Τα παιδιά είναι ιδιαίτερα ευάλωτα σε κώμα, καρδιακά συμπτώματα, δυσκολία στην αναπνοή, επιληπτικές κρίσεις, χαμηλά επίπεδα νατρίου στο αίμα, λήθαργο, υπνηλία, ναυτία, έμετο και υψηλά επίπεδα σακχάρου στο αίμα.

Σύνδρομο Brugada

➤ Adelco

Περίληψη των Χαρακτηριστικών του Προϊόντος

Παράγραφος 4.9

Συμπτώματα:

...

Τα συμβάντα αυτά περιλαμβάνουν εξωπυραμидικά συμπτώματα, προοδευτική καταστολή του κεντρικού νευρικού συστήματος, από υπνηλία έως λήθαργο ή κώμα με απώλεια αντανακλαστικών, δύσπνοια, σύγχυση, διαταραχές συγκέντρωσης, παροδικές οπτικές ψευδαισθήσεις, διέγερση, υπερδραστικά αντανακλαστικά, δυσφορία, υπνηλία, μυϊκή δυσκαμψία, έμετο, υποθερμία, υπερπυρεξία, καρδιαγγειακά συμπτώματα όπως: αρρυθμίες (παράταση του συμπλέγματος QRS, κοιλιακή ταχυαρρυθμία), ηλεκτροκαρδιογραφικές ανωμαλίες, σοβαρή υπόταση, καρδιακή ανεπάρκεια, μεταβολική οξέωση, υποκαλιαιμία, υπονατριαιμία, σπασμούς, οφθαλμοκινητική πάρεση. **Κατά τη μετεγκριτική παρακολούθηση και τη βιβλιογραφία αναφέρθηκαν περιστατικά εκδήλωσης του συνδρόμου Brugada και ΗΚΓ μοτίβα Brugada (BEP) με υπερδοσολογία αμιτριπτυλίνης.**

➤ Mutabon

Περίληψη των Χαρακτηριστικών του Προϊόντος

Παράγραφος 4.9

Συμπτώματα:

...

Οι κλινικές εκδηλώσεις της υπερδοσολογίας τρικυκλικών αντικαταθλιπτικών περιλαμβάνουν: καρδιακές δυσρυθμίες, σοβαρή υπόταση, σπασμούς και καταστολή του ΚΝΣ, συμπεριλαμβανομένου του κώματος. Οι μεταβολές στο ΗΚΓ, ιδιαίτερα σχετιζόμενες με τον άξονα ή το βάθος της QRS, είναι κλινικά σημαντικοί δείκτες της τοξικότητας των τρικυκλικών αντικαταθλιπτικών. **Κατά τη μετεγκριτική παρακολούθηση και τη βιβλιογραφία αναφέρθηκαν περιστατικά εκδήλωσης του συνδρόμου Brugada και ΗΚΓ μοτίβα Brugada (BEP) με υπερδοσολογία αμιτριπτυλίνης.** Άλλα σημεία υπερδοσολογίας μπορεί να περιλαμβάνουν: σύγχυση, ελλείμματα συγκέντρωσης, παροδικές οπτικές ψευδαισθήσεις, διαστολή της κόρης οφθαλμού, διέγερση, υπερδραστικά αντανακλαστικά, λήθαργο, υπνηλία, μυϊκή ακαμψία, έμετο, υποθερμία, υπερπυρεξία ή οποιοδήποτε από τα συμπτώματα που αναφέρονται ως ανεπιθύμητες ενέργειες.

Παράρτημα ΙΙΙ

Χρονοδιάγραμμα εφαρμογής της παρούσας γνώμης

Χρονοδιάγραμμα εφαρμογής της παρούσας γνώμης

Έγκριση της γνώμης της CMDh:	Συνεδρίαση της CMDh τον Σεπτέμβριο του 2021
Διαβίβαση των μεταφράσεων των παραρτημάτων της γνώμης της CMDh στις Εθνικές Αρμόδιες Αρχές:	5 Νοεμβρίου 2021
Εφαρμογή της γνώμης από τα κράτη μέλη (υποβολή της τροποποίησης από τον Κάτοχο της Άδειας Κυκλοφορίας):	4 Ιανουαρίου 2022