

Prilog I.

Znanstveni zaključci i razlozi za izmjenu uvjeta odobrenja za stavljanje lijeka u promet

Znanstveni zaključci

Uzimajući u obzir PRAC-ovo izvješće o ocjeni periodičkog(ih) izvješća o neškodljivosti lijeka (PSUR) za amitriptilin, amitriptilin/amitriptilinoksid i amitriptilinoksid, znanstveni zaključci su sljedeći:

S obzirom na dostupne podatke o interakciji s duloksetinom, intoksikaciji u pedijatrijskoj populaciji i Brugadinu sindromu, PRAC smatra da je uzročna povezanost između amitriptilina, amitriptilina/amitriptilinoksida i amitriptilinoksida i tih rizika barem razumna mogućnost. PRAC je zaključio da shodno tome treba ažurirati informacije o lijeku za lijekove koji sadrže amitriptilin, amitriptilin/amitriptilinoksid i amitriptilinoksid.

CMDh je suglasan sa znanstvenim zaključcima koje je donio PRAC.

Razlozi za izmjenu uvjeta odobrenja za stavljanje lijeka u promet

Na temelju znanstvenih zaključaka za amitriptilin, amitriptilin/amitriptilinoksid i amitriptilinoksid, CMDh smatra da je omjer koristi i rizika lijeka(ova) koji sadrži(e) amitriptilin, amitriptilin/amitriptilinoksid i amitriptilinoksid nepromijenjen, uz predložene izmjene informacija o lijeku.

Stajalište je CMDh-a da je potrebna izmjena odobrenja za stavljanje lijeka u promet za lijekove u sklopu ove jedinstvene ocjene PSUR-a. CMDh je preporučio da države članice i podnositelji zahtjeva/nositelji odobrenja za stavljanje lijeka u promet na koje se to odnosi, uzmu u obzir ovo stajalište CMDh-a za dodatne lijekove koji sadrže amitriptilin, amitriptilin/amitriptilinoksid i amitriptilinoksid trenutno odobrene u EU-u ili koji će biti predmetom budućeg postupka odobravanja u EU-u.

Prilog II.

Izmjene informacija o lijeku nacionalno odobrenog(ih) lijeka(ova)

Izmjene koje treba unijeti u odgovarajuće dijelove informacija o lijeku (novi tekst je **podcrtan i podebljan**, obrisani tekst je ~~precrtan~~)

Interakcija s duloksetinom

Sažetak opisa svojstava lijeka

Dio 4.5

...

Inhibitori CYP2D6: Izoenzim CYP2D6 mogu inhibirati razni lijekovi, npr., neuroleptici, inhibitori ponovne pohrane serotonina, beta blokatori i antiaritmici. Primjeri jakih inhibitora CYP2D6 uključuju bupropion, fluoksetin, paroksetin i kinidin. Ovi lijekovi mogu znatno usporiti metabolizam tricikličkih antidepresiva i dovesti do znatnih povećanja njihovih koncentracija u plazmi. Razmotrite praćenje razina tricikličkih antidepresiva u plazmi kad god se neki triciklički antidepresiv istodobno primjenjuje s drugim lijekom za koji se zna da je **jaki** inhibitor CYP2D6. Može biti potrebna prilagodba doze amitriptilina (vidjeti dio 4.2). **Savjetuje se oprez pri istodobnoj primjeni amitriptilina i duloksetina, koji je umjereni inhibitor CYP2D6.**

Uputa o lijeku

- **Dio 2.**

Drugi lijekovi i amitriptilin

Neki lijekovi mogu utjecati na djelovanje drugih lijekova i to ponekad može prouzročiti ozbiljne nuspojave. Obavijestite svog liječnika ili ljekarnika ako uzimate ili ste nedavno uzeli bilo koje druge lijekove, kao što su:

- antidepresivi (npr. SSRI (fluoksetin, paroksetin, fluvoksamin), **duloksetin** i bupropion).

Intoksikacija u pedijatrijske populacije

Sažetak opisa svojstava lijeka

Dio 4.9

Predoziranje amitriptilinom u djece može imati ozbiljne posljedice. Djeca su osobito podložna razvoju **kome**, kardiotskčnosti, **respiratorne depresije**, napadaja, hiponatremije, **letargije**, **sinusne tahikardije**, **omamljenosti**, **mučnine**, **povraćanja** i **hiperglikemije**.

Uputa o lijeku

Dio 3.

Ako uzmete više X nego što ste trebali

Odmah se obratite svom liječniku ili hitnoj službi u najbližoj bolnici. Učinite to čak i ako nema znakova nelagode ili otrovanja. Ponesite spremnik ovog lijeka sa sobom ako idete liječniku ili u bolnicu.

Simptomi predoziranja uključuju:

- proširene zjenice

- ubrzani ili nepravilni otkucaji srca
- otežano mokrenje
- suha usta i jezik
- zapletaj crijeva
- napadaje
- vrućicu
- uznemirenost
- smetenost
- halucinacije
- nekontrolirane pokrete
- nizak krvni tlak, slab puls, bljedilo
- otežano disanje
- plavičastu boju kože
- usporene otkucaje srca
- omamljenost
- gubitak svijesti
- komu
- razne srčane simptome kao što su srčani blok, zatajenje srca, hipotenzija, kardiogeni šok, metabolička acidoza, hipokalemija.

Predoziranje amitriptilnom u djece može imati ozbiljne posljedice. Djeca su osobito podložna razvoju kome, srčanih simptoma, otežanog disanja, napadaja, niske koncentracije natrija u krvi, letargije, omamljenosti, mučnine, povraćanja i visokih razina šećera u krvi.

Brugadin sindrom

Sažetak opisa svojstava lijeka

Dio 4.9

Simptomi

....

Srčani simptomi: aritmije (ventrikularne tahiaritmije, *torsade de pointes*, ventrikularna fibrilacija). EKG karakteristično pokazuje produljeni PR interval, proširenje QRS kompleksa, produljenje QT intervala, izravnjanje ili inverziju T-vala, depresiju ST segmenta i razne stupnjeve srčanog bloka koji napreduje do srčanog zastoja. Proširenje QRS kompleksa obično korelira s težinom toksičnosti nakon akutnih predoziranja. Zatajenje srca, hipotenzija, kardiogeni šok. Metabolička acidoza, hipokalemija. **Tijekom praćenja nakon stavljanja lijeka u promet i u literaturi prijavljeni su slučajevi Brugadina sindroma i EKG obrasci Brugada tipa pri predoziranju amitriptilnom.**

Prilog III.

Raspored provedbe ovog stajališta

Raspored provedbe ovog stajališta

Usvajanje stajališta CMDh-a:	Sastanak CMDh-a u rujnu 2021.
Dostava prijevoda priloga stajalištu nadležnim nacionalnim tijelima:	5. studenoga 2021.
Provedba stajališta u državama članicama (nositelj odobrenja za stavljanje lijeka u promet predaje izmjenu):	4. siječnja 2022.