

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/perfenazin, znanstveni zaključci su sljedeći:

S obzirom na dostupne podatke o interakciji s duloksetinom, intoksikaciji kod djece i Brugadinu sindromu, PRAC smatra (kao i kod monokomponentnog amitriptilina, amitriptilina/amitriptilinoksida, amitriptilinoksida) da je uzročno-posljedična povezanost između amitriptilina/perfenazina i tih rizika barem razumna mogućnost. PRAC je zaključio da je potrebno na odgovarajući način izmijeniti informacije o lijeku za lijekove koji sadrže amitriptilin/perfenazin.

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/perfenazin, CMDh smatra da je omjer koristi i rizika lijeka(ova) koji sadrži(e) amitriptilin/perfenazin 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/perfenazin 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~~)

Interakcije s duloksetinom

➤ Adelco

Sažetak opisa svojstava lijeka

Dio 4.5

Duloksetin: Potencijalno povećana serotonergička aktivnost kad se amitriptilin primjenjuje istodobno s duloksetinom.

Uputa o lijeku

Dio 2.

Istodobna primjena amitriptilina s duloksetinom može povećati serotonergičku aktivnost.

➤ Mutabon

Sažetak opisa svojstava lijeka

Dio 4.5

.....

Lijekovi koji se metaboliziraju putem citokroma P450 2D6

.....

Štoviše, neki lijekovi inhibiraju aktivnost tog izoenzima, čime se intermedijarni metabolizatori stavljaju na istu razinu kao i slabiji metabolizatori. Osobe koje pokazuju stabilnost pri određenoj dozi tricikličkog antidepresiva mogu razviti izraženu toksičnost ako se istodobno liječe jednim od tih lijekova s inhibitornim djelovanjem. Lijekovi koji blokiraju citokrom P450 2D6 obuhvaćaju nekoliko lijekova koje taj enzim ne metabolizira (kinidin, cimetidin) i mnoge druge koji su supstrati citokroma P450 2D6 (brojni drugi antidepresivi, fenotiazini i antiaritmici tipa 1C propafenon i flekainid). Svi selektivni inhibitori ponovne pohrane serotonina (SSRI) kao što su fluoksetin, sertralin i paroksetin inhibiraju citokrom P450 2D6, kao i umjereni inhibitori ponovne pohrane (SNRI) poput duloksetina, iako se uzrokovana jačina inhibicijskog učinka može razlikovati. Opseg u kojem interakcije među tricikličkim antidepresivima, SSRI-jevima i duloksetinom (SNRI) mogu uzrokovati kliničke probleme ovisi o razini inhibicije i farmakokinetici određenog SSRI-ja i duloksetina. Ipak, potreban je oprez za vrijeme primjene kombinacije tricikličkog antidepresiva i bilo kojeg SSRI-ja, ili duloksetina (SNRI), čak i pri prelasku s jedne skupine lijekova na drugu. Posebno je važno osigurati odgovarajući vremenski razmak prije početka liječenja tricikličkim antidepresivima u bolesnika koji je prethodno prestao primjenjivati fluoksetin s obzirom na dugi poluvijek aktivnog ishodišnog metabolita (može biti potrebno razdoblje od najmanje 5 tjedana).

Uputa o lijeku

• Dio 2.

Drugi lijekovi i amitriptilin/perfenazin

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

- antidepresivi (npr. SSRI-jevi (fluoksetin, propafenon i flekainid), **SNRI (duloksetin)**).

Intoksikacija u djece

➤ Adelco

Sažetak opisa svojstava lijeka

Dio 4.9

Simptomi:

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

Uputa o lijeku

Dio 3.

Liječenje predoziranja

...

Predoziranje amitriptilinom 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 visoke razine šećera u krvi.

➤ Mutabon

Sažetak opisa svojstava lijeka

Dio 4.9.

Pedijatrijska populacija: Slična načela primjenjuju se u liječenju predoziranja u djece i odraslih. Liječniku se preporučuje da se u pogledu posebnog liječenja djece obrati lokalnom centru za kontrolu otrovanja. Iako Mutabon Mite nije indiciran za primjenu u djece, može doći do slučajnog gutanja.

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

Uputa o lijeku

Dio 3.

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

Brugadin sindrom

➤ Adelco

Sažetak opisa svojstava lijeka

Dio 4.9

Simptomi:

...

Ti događaji uključuju ekstrapiramidalne simptome, progresivnu supresiju središnjeg živčanog sustava, od omamljenosti do letargije ili kome s gubitkom refleksa, dispneju, konfuziju, poremećaje koncentracije, prolazne vizualne halucinacije, agitaciju, hiperaktivne reflekse, nelagodu, omamljenost, ukočenost mišića, povraćanje, hipotermiju, hiperpireksiju, kardiovaskularne simptome kao što su: aritmije (proširenje QRS kompleksa, ventrikularne tahiaritmije), abnormalnosti elektrokardiograma, teška hipotenzija, zatajenje srca, metaboličku acidozu, hipokalemiju, hiponatremiju, konvulzije/spazme, parezu okulomotornog živca. **Tijekom praćenja nakon stavljanja lijeka u promet i u literaturi prijavljeni su slučajevi otkrivanja Brugadina sindroma i EKG obrasci Brugada tipa pri predoziranju amitriptilinom.**

➤ Mutabon

Sažetak opisa svojstava lijeka

Dio 4.9

Simptomi:

...

Kliničke manifestacije predoziranja tricikličkim antidepresivima uključuju: srčane aritmije, tešku hipotenziju, konvulzije i depresiju središnjeg živčanog sustava, uključujući komu. Promjene EKG-a, posebno one koje se odnose na os ili amplitudu QRS kompleksa, klinički su značajni pokazatelji toksičnosti tricikličkih antidepresiva. **Tijekom praćenja nakon stavljanja lijeka u promet i u literaturi prijavljeni su slučajevi otkrivanja Brugadina sindroma i EKG obrasci Brugada tipa pri predoziranju amitriptilinom.** Drugi znakovi predoziranja mogu uključivati: konfuziju, manjak koncentracije, prolazne vizualne halucinacije, dilataciju zjenica, agitaciju, hiperaktivne reflekse, stupor, somnolenciju, krutost mišića, povraćanje, hipotermiju, hiperpireksiju ili bilo koji simptom koji je naveden kao štetni događaj.

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. studenog 2021.
Provedba stajališta u državama članicama (nositelj odobrenja za stavljanje lijeka u promet predaje izmjenu):	4. siječnja 2022.