

I. melléklet

**Tudományos következtetések és a forgalomba hozatali engedély(ek) feltételeit érintő módosítások
indoklása**

Tudományos következtetések

Figyelembe véve a Farmakovigilancia Kockázatértékelő Bizottságnak (PRAC) az amitriptilinre, amitriptilin/amitriptilin-oxidra, amitriptilin-oxidra vonatkozó időszakos gyógyszerbiztonsági jelentésekkel (PSUR) kapcsolatos értékelő jelentését, a tudományos következtetések az alábbiak:

A duloxetinnel való kölcsönhatásra, a gyermekpopulációban megfigyelt mérgezésre és a Brugada-szindrómára vonatkozóan rendelkezésre álló adatok fényében a PRAC álláspontja szerint az amitriptilin, amitriptilin/amitriptilin-oxid, amitriptilin-oxid és az említett kockázatok közötti ok-okozati összefüggés legalábbis ésszerű lehetőség. A PRAC arra a következtetésre jutott, hogy az amitriptilin, amitriptilin/amitriptilin-oxid, amitriptilin-oxid hatóanyagot tartalmazó készítmények kísérőiratait ennek megfelelően módosítani kell.

A CMDh egyetért a PRAC tudományos következtetéseivel.

A forgalomba hozatali engedély(ek) feltételeit érintő módosítások indoklása

Az amitriptilin, amitriptilin/amitriptilin-oxid, amitriptilin-oxid hatóanyagokra vonatkozó tudományos következtetések alapján a CMDh-nak az a véleménye, hogy az amitriptilin, amitriptilin/amitriptilin-oxid, amitriptilin-oxid hatóanyagokat tartalmazó gyógyszer(ek) előny-kockázat profilja változatlan, feltéve, hogy a kísérőiratokat a javasoltaknak megfelelően módosítják.

A CMDh állásfoglalása szerint az ezen PSUR-értékelés hatálya alá tartozó gyógyszerek forgalomba hozatali engedélyét/engedélyeit módosítani kell. Amennyiben vannak olyan további, amitriptilin, amitriptilin/amitriptilin-oxid, amitriptilin-oxid hatóanyagokat tartalmazó gyógyszerek, amelyeket a közelmúltban engedélyeztek, illetve a jövőben engedélyezési eljárás tárgyát képezik az EU-ban, a CMDh javasolja, hogy az érintett tagállamok és a kérelmező/forgalomba hozatali engedély jogosultjai kellőképpen vegyék figyelembe a CMDh álláspontját.

II. melléklet

A nemzeti szinten engedélyezett gyógyszer(ek) kísérőiratainak módosításai

A kísérőiratok vonatkozó pontjaiba bevezetendő módosítások (az új szöveg aláhúzva és vastag betűvel kiemelve, a törölt szöveg ~~áthúzva~~)

Kölcsönhatás duloxetinnel

Alkalmazási előírás

4.5 pont

...

CYP2D6-gátlók: A CYP2D6 izoenzimét számos gyógyszer, pl. a neuroleptikumok, a szerotonin-reuptake-inhibitorok, a béta-blokkolók és az antiaritmikumok is gátolhatják. Erős CYP2D6-gátló például a bupropion, a fluoxetin, a paroxetin és a kinidin. Ezek a gyógyszerek számottevően csökkenthetik a triciklusos antidepresszánsok metabolizmusát, jelentősen fokozva a plazmakoncentrációjukat. Megfontolandó a triciklusos antidepresszánsok plazmaszintjének rendszeres ellenőrzése, ha triciklusos antidepresszáns és ismerten erős CYP2D6-gátló egyéb gyógyszer együttes alkalmazására kerül sor. Szükség lehet az amitriptilin dózisának módosítására (lásd 4.2 pont). Az amitriptilin kellő körültekintéssel adható együtt a mérsékelt CYP2D6-gátló hatású duloxetinnel.

Betegtájékoztató

- 2. pont

Egyéb gyógyszerek és az amitriptilin

Egyes gyógyszerek befolyásolhatják más gyógyszerek hatását, ami olykor súlyos mellékhatásokat okozhat. Feltétlenül tájékoztassa kezelőorvosát vagy gyógyszerészét a jelenleg vagy nemrégiben szedett egyéb gyógyszereiről, például az alábbiakról:

- antidepresszánsok (pl. SSRI-k [fluoxetin, paroxetin, fluvoxamin], duloxetin és bupropion).

A gyermekpopulációban megfigyelt mérgezés

Alkalmazási előírás

4.9 pont

Az amitriptilin túladagolása gyermekeknél súlyos következményekkel járhat. A gyermekek különösen hajlamosak a **kómára**, cardiotoxicitásra, **légzésdepresszióra**, görcsökre, hyponatraemiára, **letargiára**, **sinus-tachycardiára**, álmoságra, **hánvingerre**, **hányásra** és **hyperglykaemiára**.

Betegtájékoztató

3. pont

Ha az előírtnál több X-et vett be

Haladéktalanul keresse fel kezelőorvosát vagy az Önhöz legközelebbi sürgősségi osztályt még akkor is, ha nem érzi magát rosszul, vagy nincsenek mérgezésre utaló tünetei. Ha orvoshoz vagy kórházba megy, vigye magával a készítmény dobozát.

A túladagolás tünetei:

- pupillatágulat

- gyors vagy szabálytalan szívverés
- vizeletürítési nehézség
- száj- és nyelvszárazság
- a bélműködés leállása
- görcsrohamok
- láz
- nyugtalanság
- zavartság
- hallucinációk
- kontrollálatlan mozgások
- alacsony vérnyomás, gyenge pulzus, sápadtság
- légzési nehézség
- a bőr kékes elszíneződése
- lassú szívverés
- álmoság
- eszméletvesztés
- kóma
- különféle szívtünetek, például szívblokk, szívelégtelenség, alacsony vérnyomás, kardiogén (szíveredetű) sokk, metabolikus acidózis (a vér savasodása), hipokalémia (a vér káliumszintjének csökkenése).

Az amitriptilin túladagolása gyermekeknél súlyos következményekkel járhat. A gyermekek különösen hajlamosak arra, hogy kóma, szívtünetek, légzési nehézség, görcsök, alacsony nátriumszint, letargia, álmoság, hányinger, hányás vagy magas vércukorszint alakuljon ki náluk.

Brugada-szindróma

Alkalmazási előírás

4.9 pont

Tünetek

....

Cardialis tünetek: Arrhythmia (kamrai tachyarrhythmia, torsade de pointes, kamrafibrilláció). Az EKG-n jellemzően megnyúlt PR-intervallum, a QRS-komplexus kiszélesedése, a QT-intervallum megnyúlása, lapos vagy inverz T-hullám, ST-depresszió és változó mértékű, szívleállásig progrediáló szívblokk látható. A QRS-komplexus kiszélesedése rendszerint jól korrelál az akut túladagolást követő toxicitás súlyosságával. Szívelégtelenség, hypotonia, cardiogen sokk. Metabolikus acidózis, hypokalaemia. **A forgalomba hozatal utáni megfigyelés során és a szakirodalomban beszámoltak amitriptilin-túladagolással összefüggően nyilvánvalóvá váló Brugada-szindrómáról, illetve Brugada-szindrómára utaló EKG-mintázat (Brugada ECG patterns, BEP) eseteiről.**

III. melléklet

Ütemterv az álláspont végrehajtásához

Ütemterv az álláspont végrehajtásához

A CMDh álláspont elfogadása:	2021. szeptemberi CMDh ülés
Az álláspont lefordított mellékleteinek a továbbítása a nemzeti illetékes hatóságokhoz:	2021. november 5.
Az álláspont tagállamok általi végrehajtása (a módosítás benyújtása a forgalomba hozatali engedély jogosultja által):	2022. január 4.