

I. melléklet

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

Tudományos következtetések

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

A duloxetinnel való gyógyszerkölcsönhatásra, a gyermekeknél fellépő intoxikációra és Brugada-szindrómára vonatkozóan rendelkezésre álló adatok tükrében a PRAC úgy véli (ahogyan a monokomponens amitriptilin, amitriptilin/amitriptilin-oxid és amitriptilin-oxid esetében), hogy az ok-okozati összefüggés lehetősége az amitriptilin/perfenazin és ezen kockázatok között legalábbis észszerű lehetőség. A PRAC arra a következtetésre jutott, hogy az amitriptilin/perfenazin-tartalmú készítmények kísérőiratait ennek megfelelően módosítani kell.

A CMDh egyetért a PRAC tudományos következtetéseivel.

A forgalombahozatali engedély(ek) feltételeit érintő módosítások indoklása

Az amitriptilinre/perfenazinra vonatkozó tudományos következtetések alapján a CMDh-nak az a véleménye, hogy az amitriptilint/perfenazint 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 forgalombahozatali engedélyét/engedélyeit módosítani kell. Amennyiben vannak olyan további, amitriptilint/perfenazint tartalmazó gyógyszerek, amelyek jelenleg engedélyezettek, illetve a jövőben engedélyezési eljárás tárgyát képezik az EU-ban, a CMDh javasolja, hogy az érintett tagállamok és a kérelmező/forgalombahozatali engedély jogosultjai kellőképpen vegyék figyelembe a CMDh ezen 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)

Gyógyszerkölsönhatás duloxetinnel

➤ Adelco

Alkalmazási előírás

4.5 pont

Duloxetin: Potenciálisan fokozott szerotoninerg hatás amitriptilin és duloxetin egyidejű alkalmazása esetén.

Betegájékoztató

2. pont

Az amitriptilin duloxetinnel való egyidejű alkalmazása növelheti a szerotoninerg aktivitást

➤ Mutabon

Alkalmazási előírás

4.5. pont

.....

A citokróm P450 2D6 által metabolizált gyógyszerek

.....

Ezen felül néhány gyógyszer gátolja ennek az izoenzimnek az aktivitását, így az intermedier metabolizálókat a gyengébb metabolizáló enzimekkel egy kategóriába helyezi. A TCA adott adagja mellett stabilitást mutató személyeknél kifejezett toxicitás jelentkezhet, ha e gátló gyógyszerek valamelyikével történő egyidejű kezelést kapnak. A citokróm P450 2D6-ot gátló gyógyszerek között sok olyan van, amit az enzim nem metabolizál (kinidin, cimetidin), és sok más olyan szer, ami a P450 2D6 szubsztrátja (számos egyéb antidepresszáns, fenotiazinok, valamint a propafenon és flekainid nevű, 1C típusú antiarrhythmias gyógyszerek). Minden szelektív szerotoninvisszavétel-gátló (SSRI), mint például a fluoxetin, szertralin és paroxetin, gátolja a P450 2D6 enzimet, **és módosítja a duloxetinhez hasonló visszavétel-gátlókat (SNRI-k)**, bár a kialakuló gátlás mértéke eltérő lehet. Az, hogy a TCA-k, az SSRI-k **és duloxetin (SNRI)** közötti gyógyszerkölsönhatások milyen mértékben okoznak klinikai problémákat, a gátlás színjétől, valamint az adott SSRI és a **duloxetin** farmakokinetikájától függ. Mindazonáltal a TCA és bármely SSRI **vagy duloxetin (SNRI)** kombinációjának alkalmazásakor körültekintően kell eljárni, még akkor is, ha az egyik gyógyszerosztályról a másikra váltanak. Különösen fontos biztosítani a megfelelő időintervallumot a TCA-kkal történő kezelés megkezdése előtt olyan betegeknél, akiknél korábban felfüggesztették a fluoxetin alkalmazását: ennek oka a szülő hatóanyag hosszú felezési ideje (legalább 5 hetes időszakra lehet szükség).

Betegájékoztató

• 2. pont

Egyéb gyógyszerek és amitriptilin/perfenazin

Egyes gyógyszerek befolyásolhatják más gyógyszerek hatását, és ez néha súlyos mellékhatásokat okozhat. Feltétlenül tájékoztassa kezelőorvosát vagy gyógyszerészét a jelenleg vagy nemrégiben szedett egyéb gyógyszereiről, mint például:

- antidepresszánsok (pl. SSRI-k (fluoxetin, propafenon és flekainid), **SNRI (duloxetin)**).

Gyermekeknél fellépő intoxikáció

➤ Adelco

Alkalmazási előírás

4.9 pont

Tünetek:

Gyermekeknél az amitriptilin túladagolása súlyos következményekkel járhat. A gyermekek különösen hajlamosak a kómára, cardiotoxicitásra, légzésdepresszióra, görcsrohamokra, hyponatraemiára, letargiára, sinus tachycardiára, álmoságra, hányingerre, hányásra és hyperglykaemiára.

Betegtájékoztató

3. pont

A túladagolás kezelése

...

Gyermekeknél az amitriptilin túladagolása súlyos következményekkel járhat. A gyermekek különösen hajlamosak a kómára, szívtünetekre, légzési nehézségre, görcsrohamokra, alacsony nátriumszintre, letargiára, álmoságra, hányingerre, hányásra és magas vércukorszintre.

➤ Mutabon

Alkalmazási előírás

4.9 pont

Gyermekek: A gyermekek és felnőttek túladagolásának kezelésében hasonló elveket alkalmaznak. Nyomatékosan javasoljuk az orvosnak, hogy vegye fel a kapcsolatot a helyi toxikológiai központtal a gyermekek speciális kezelését illetően. Bár a Mutazon Mite alkalmazása gyermekeknél nem javallott, véletlen lenyelése előfordulhat.

Gyermekeknél az amitriptilin túladagolása súlyos következményekkel járhat. A gyermekek különösen hajlamosak a kómára, szívtünetekre, légzési nehézségre, görcsrohamokra, alacsony nátriumszintre, letargiára, álmoságra, hányingerre, hányásra és magas vércukorszintre.

Betegtájékoztató

3. pont

Gyermekeknél az amitriptilin túladagolása súlyos következményekkel járhat. A gyermekek különösen hajlamosak a kómára, szívtünetekre, légzési nehézségre, görcsrohamokra, alacsony nátriumszintre, letargiára, álmoságra, hányingerre, hányásra és magas vércukorszintre.

Brugada-szindróma

➤ Adelco

Alkalmazási előírás

4.9 pont

Tünetek:

...

Ilyen az események lehetnek többek közt az extrapyramidalis tünetek, progresszív központi idegrendszeri depressio az álmoságtól a letargiáig vagy kómáig a reflexek elvesztésével, dyspnoe, zavartság, koncentrációzavar, átmeneti vizuális hallucinációk, izgatottság, hiperaktív reflexek, diszkomfortérzés, álmoság, izommerevség, hányás, hypothermia, hyperpyrexia, cardiovascularis tünetek, például szívritmuszavarok (a QRS-komplex megnyúlása, kamrai tachyarrhythmiák), EKG-rendellenességek, súlyos hypotensio, szívelégtelenség, metabolikus acidózis, hypokalaemia, hyponatraemia, convulsiók/görcsök és az oculomotoros paresis. **A forgalomba hozatal utáni követés során és a szakirodalomban a Brugada-szindróma felismeréséről és a Brugada-szindróma EKG-jeleit (BEP) mutató esetekről számoltak be amitriptilin-túladagolás esetén.**

➤ Mutabon

Alkalmazási előírás

4.9 pont

Tünetek:

...

A triciklusos antidepresszánsok túladagolásának klinikai tünetei a következők: szívritmuszavarok, súlyos hypotensio, convulsiók és központi idegrendszeri depresszió, beleértve a kómát is. A triciklusos antidepresszánsok toxicitásának klinikailag jelentős jelzője az EKG elváltozása, különösen a QRS-komplexum tengelyállását vagy mélységét érintő változások. **A forgalomba hozatal utáni követés során és a szakirodalomban a Brugada-szindróma felismeréséről és a Brugada-szindróma EKG-jeleit (BEP) mutató esetekről számoltak be amitriptilin-túladagolás esetén.** A túladagolás egyéb jelei a következők lehetnek: zavartság, koncentrációs zavarok, átmeneti vizuális hallucinációk, a pupillák tágulása, izgatottság, hiperaktív reflexek, kábultság, aluszékonyosság, izommerevség, hányás, hypothermia, hyperpyrexia, illetve a felsorolt mellékhatások bármelyike.

III. melléklet

Ütemterv az álláspont végrehajtásához

Ütemterv az álláspont végrehajtásához

A CMDh álláspontjának 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 forgalombahozatali engedély jogosultja által):	2022. január 4.