

Aneks I

Wnioski naukowe i podstawy zmiany warunków pozwolenia (pozwoleń) na dopuszczenie do obrotu

Wnioski naukowe

Uwzględniając raport oceniający komitetu PRAC w sprawie okresowych raportów o bezpieczeństwie (PSUR) dotyczących amitryptyliny, amitryptyliny z tlenkiem amitryptyliny i tlenku amitryptyliny, wnioski naukowe są następujące:

Wobec dostępnych danych dotyczących interakcji z duloksetyną, zatruc u dzieci i młodzieży oraz zespołu Brugadów komitet PRAC uznaje za realnie możliwe, że zachodzi związek przyczynowo-skutkowy między stosowaniem amitryptyliny, amitryptyliny z tlenkiem amitryptyliny lub tlenku amitryptyliny a występowaniem wymienionych zagrożeń. Komitet PRAC stwierdził, że należy stosownie do tego zaktualizować druki informacyjne dotyczące produktów zawierających amitryptylinę, amitryptylinę z tlenkiem amitryptyliny lub tlenek amitryptyliny.

Grupa koordynacyjna CMDh zgodziła się z wnioskami naukowymi komitetu PRAC.

Podstawy zmiany warunków pozwolenia (pozwoleń) na dopuszczenie do obrotu

Na podstawie wniosków naukowych dotyczących amitryptyliny, amitryptyliny z tlenkiem amitryptyliny i tlenku amitryptyliny grupa koordynacyjna CMDh uznała, że bilans korzyści do ryzyka stosowania produktu leczniczego (produktów leczniczych) zawierającego (zawierających) jako substancję czynną (substancje czynne) amitryptylinę, amitryptylinę z tlenkiem amitryptyliny lub tlenek amitryptyliny pozostaje niezmienny, pod warunkiem wprowadzenia proponowanych zmian do druków informacyjnych.

Grupa koordynacyjna CMDh przyjęła stanowisko, że należy zmienić pozwolenie (pozwolenia) na dopuszczenie do obrotu produktów objętych oceną niniejszego raportu PSUR. Zależnie od tego, czy dodatkowe produkty lecznicze zawierające amitryptylinę, amitryptylinę z tlenkiem amitryptyliny lub tlenek amitryptyliny są obecnie dopuszczane do obrotu w UE, czy są przedmiotem przyszłych procedur wydania pozwoleń na dopuszczenie do obrotu w UE, grupa koordynacyjna CMDh zaleca, aby zainteresowany kraj członkowski i wnioskodawca (podmiot odpowiedzialny) w należyty sposób wdrożyli niniejszą opinię CMDh.

Aneks II

**Zmiany w drukach informacyjnych produktu leczniczego (produktów leczniczych)
dopuszczonego (dopuszczonych) do obrotu w ramach procedur narodowych**

Zmiany, które zostaną wprowadzone w odpowiednich punktach druków informacyjnych (nowy tekst jest **podkreślony i pogrubiony**, usunięty tekst jest ~~przekreślony~~)

Interakcje z duloksetyną

Charakterystyka Produktu Leczniczego

Punkt 4.5

...

Inhibitory CYP2D6. Izoenzym CYP2D6 może być hamowany przez różne leki, np. neuroleptyki, inhibitory wychwyty zwrotnego serotoniny, beta blokery i leki przeciwaritmiczne. Do silnych inhibitorów CYP2D6 należą bupropion, fluoksetyna, paroksetyna i chinidyna. Leki te mogą powodować znaczne zmniejszenie metabolizmu TLPD i wyraźne zwiększenie ich stężenia w osoczu. Należy rozważyć monitorowanie stężenia TLPD w osoczu, jeśli TLPD ma być jednocześnie podawany z innym lekiem, który jest **silnym** inhibitorem CYP2D6. Może być konieczne dostosowanie dawki amitryptyliny (patrz punkt 4.2). **Zaleca się zachowanie ostrożności podczas jednoczesnego podawania amitryptyliny z duloksetyną, która jest umiarkowanym inhibitorem CYP2D6.**

Ulotka dla pacjenta

- **Punkt 2**

Amitryptylina a inne leki

Niektóre leki mogą wpływać na działanie innych leków, czego skutkiem bywają czasami poważne działania niepożądane. Należy powiedzieć lekarzowi lub farmaceucie o lekach przyjmowanych przez pacjenta obecnie lub ostatnio, takich jak:

- leki przeciwdepresyjne [np. SSRI (fluoksetyna, paroksetyna, fluwoksamina), **duloksetyna** i bupropion]

Zatrucia u dzieci i młodzieży

Charakterystyka Produktu Leczniczego

Punkt 4.9

Przedawkowanie amitryptyliny u dzieci może prowadzić do poważnych konsekwencji. Dzieci są szczególnie podatne na wystąpienie **śpiączki**, kardiotoxyczności, **depresji oddechowej**, napadów drgawek, hiponatremii, **letargu, częstoskurczu zatokowego, senności, nudności, wymiotów i hiperglikemii.**

Ulotka dla pacjenta

Punkt 3

Przyjęcie większej niż zalecana dawki leku X

Natychmiast skontaktować się z lekarzem lub izbą przyjęć najbliższego szpitala. Należy tak postąpić, nawet jeśli nie pojawiają się objawy dyskomfortu lub zatrucia. Idąc do lekarza, należy zabrać ze sobą opakowanie leku.

Objawy przedawkowania to:

- rozszerzone źrenice
- szybkie lub nieregularne bicie serca
- trudności z oddawaniem moczu
- suchość jamy ustnej i języka
- niedrożność jelit
- napady drgawkowe
- gorączka
- niepokój
- splątanie
- omamy
- niekontrolowane ruchy
- niskie ciśnienie tętnicze krwi, słabe tętno, błądność
- trudności z oddychaniem
- zasinienie skóry
- spowolniona akcja serca
- senność
- utrata przytomności
- śpiączka
- różne objawy dotyczące serca, takie jak blok serca, niewydolność serca, niedociśnienie, wstrząs kardiogeny, kwasica metaboliczna, hipokaliemia.

Przedawkowanie amitryptyliny u dzieci może prowadzić do poważnych konsekwencji. Dzieci są szczególnie podatne na wystąpienie śpiączki, objawów ze strony serca, trudności w oddychaniu, napadów drgawek, małego stężenia sodu we krwi, letargu, senności, nudności, wymiotów i zwiększonego stężenia cukru w krwi.

Zespół brugadów

Charakterystyka Produktu Leczniczego

Punkt 4.9

Objawy

...

Objawy kardiologiczne. Arytmie (tachyarytmie komorowe, *torsade de pointes*, migotanie komór). Zapis EKG charakterystycznie wykazywał wydłużony odstęp PR, poszerzenie zespołu QRS, wydłużenie odstępu QT, spłaszczenie lub inwersję załamka T, obniżenie odcinka ST i różne stopnie bloku serca postępującego do zatrzymania akcji serca. Poszerzenie zespołu QRS zazwyczaj dobrze koreluje ze stopniem toksyczności po ostrym przedawkowaniu. Niewydolność serca, niedociśnienie tętnicze, wstrząs kardiogeny. Kwasica metaboliczna, hipokaliemia. **W zgłoszeniach składanych w ramach nadzoru po wprowadzeniu do obrotu oraz w piśmiennictwie opisywano po przedawkowaniu amitryptyliny przypadki ujawnienia się zespołu Brugadów i zapisów EKG charakterystycznych dla tego zespołu (BEP, ang. *Brugada ECG patterns*).**

Aneks III

Terminarz wdrażania niniejszego stanowiska

Terminarz wdrażania niniejszego stanowiska

Przyjęcie stanowiska przez grupę CMDh:	posiedzenie CMDh we wrześniu 2021 r.
Przekazanie tłumaczeń aneksów do stanowiska właściwym organom krajowym:	05. listopada 2021 r.
Wdrażanie stanowiska przez państwa członkowskie (przedłożenie zmiany przez podmiot odpowiedzialny):	04. stycznia 2022 r.