

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 z perfenazyną, wnioski naukowe są następujące:

W świetle dostępnych danych dotyczących interakcji z duloksetyną, zatruc u dzieci i młodzieży oraz zespołu Brugadów komitet PRAC uznał (tak jak w przypadku samej amitryptyliny, amitryptyliny z amitryptylinoksydem i amitryptylinoksydu), że związek przyczynowo-skutkowy między stosowaniem amitryptyliny z perfenazyną a tymi zagrożeniami jest co najmniej realnie możliwy. W związku z tym komitet PRAC stwierdził, że druki informacyjne produktów zawierających amitryptylinę z perfenazyną należy odpowiednio zmienić.

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 z perfenazyną grupa koordynacyjna CMDh uznała, że bilans korzyści do ryzyka stosowania produktu leczniczego (produktów leczniczych) zawierających jako substancje czynne amitryptylinę z perfenazyną pozostaje niezmieniony, 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 z perfenazyną 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 duloksetyna

➤ Adelco

Charakterystyka Produktu Leczniczego

Punkt 4.5

Duloksetyna. Podczas jednoczesnego podawania amitryptyliny z duloksetyną może nastąpić zwiększenie aktywności serotoninerгіcznej.

Ulotka dla pacjenta

Punkt 2

Jednoczesne podawanie amitryptyliny z duloksetyną może zwiększać aktywność serotoninerгіczną

➤ Mutabon

Charakterystyka Produktu Leczniczego

Punkt 4.5

.....

Leki metabolizowane przez cytochrom P450 2D6

.....

Ponadto niektóre leki hamują aktywność tego izoenzymu, co powoduje, że osoby średnio metabolizujące można uznać jako osoby słabo metabolizujące. U osób wykazujących stabilność przy danej dawce TCA może wystąpić znaczna toksyczność, jeśli są one jednocześnie leczone jednym z tych leków hamujących. Leki blokujące cytochrom P450 2D6 obejmują kilka substancji, które nie są metabolizowane przez enzym (chinidyna, cymetydyna), oraz wiele innych substancji będących substratami P450 2D6 (wiele innych leków przeciwdepresyjnych, fenotiazyny oraz leki przeciwartrytmiczne klasy Ic — propafenon i flekainid). Wszystkie selektywne inhibitory wychwyty zwrotnego serotoniny (SSRI), takie jak fluoksetyna, sertralina i paroksetyna, hamują P450 2D6 **tak samo, jak umiarkowane inhibitory wychwyty zwrotnego (SNRIS), takie jak duloksetyna**, chociaż stopień hamowania może być różny. Stopień, w jakim interakcje między lekami z grupy TCA, SSRI i **duloksetyna (SNRI)** mogą stwarzać problemy kliniczne, zależy od stopnia hamowania oraz zakładanej farmakokinetyki konkretnego leku SSRI i **duloksetyny**. Należy jednak zachować ostrożność przy podawaniu skojarzenia TCA i dowolnego SSRI **lub duloksetyny (SNRI)**, nawet przy zmianie leczenia z jednej klasy leków na inną. Szczególnie ważne jest zapewnienie odpowiedniego odstępu przed rozpoczęciem leczenia TCA u pacjenta, u którego wcześniej przerwano podawanie fluoksetyny; jest to spowodowane długim okresem półtrwania aktywnego metabolitu macierzystego (może być konieczny okres co najmniej 5 tygodni).

Ulotka dla pacjenta

• Punkt 2

Amitryptylina z perfenazyną a inne leki

Niektóre leki mogą wpływać na działanie innych leków, a w niektórych przypadkach może to wywołać poważne działania niepożądane. Należy powiedzieć lekarzowi lub farmaceucie o wszystkich lekach przyjmowanych przez pacjenta obecnie lub ostatnio, takich jak:

- leki przeciwdepresyjne [np. SSRI (fluoksetyna, propafenon i flekainid)], **SNRI (duloksetyna)**.

Zatrucie u dzieci i młodzieży

➤ Adelco

Charakterystyka Produktu Leczniczego

Punkt 4.9

Objawy

Przedawkowanie amitryptyliny u dzieci może mieć poważne konsekwencje. Dzieci są szczególnie podatne na wystąpienie **śpiączki**, kardi toksyczności, **depresji oddechowej**, napadów drgawek, hiponatremii, **letargu, częstoskurczu zatokowego, senności, nudności, wymiotów i hiperglikemii.**

Ulotka dla pacjenta

Punkt 3

Leczenie przedawkowania

...

Przedawkowanie amitryptyliny u dzieci może mieć poważne konsekwencje. Dzieci są szczególnie podatne na wystąpienie śpiączki, objawów ze strony serca, trudności z oddychaniem, napadów drgawek, małego stężenia sodu we krwi, letargu, senności, nudności, wymiotów i dużego stężenia cukru we krwi.

➤ Mutabon

Charakterystyka Produktu Leczniczego

Punkt 4.9

Dzieci i młodzież. Podobne zasady przyjęto w postępowaniu w przypadku przedawkowania u dzieci i osób dorosłych. Zaleca się, aby lekarz skontaktował się z lokalnym ośrodkiem kontroli zatruc w kontekście zastosowania konkretnego leczenia u dzieci. Choć produkt Mutabon Mite nie jest wskazany do stosowania u dzieci, może dojść do przypadkowego połknięcia.

Przedawkowanie amitryptyliny u dzieci może mieć poważne konsekwencje. Dzieci są szczególnie podatne na wystąpienie śpiączki, objawów ze strony serca, trudności z oddychaniem, napadów drgawek, małego stężenia sodu we krwi, letargu, senności, nudności, wymiotów i dużego stężenia cukru we krwi.

Ulotka dla pacjenta

Punkt 3

Przedawkowanie amitryptyliny u dzieci może mieć poważne konsekwencje. Dzieci są szczególnie podatne na wystąpienie śpiączki, objawów ze strony serca, trudności z oddychaniem, napadów drgawek, małego stężenia sodu we krwi, letargu, senności, nudności, wymiotów i dużego stężenia cukru we krwi.

Zespół Brugadów

➤ Adelco

Charakterystyka Produktu Leczniczego

Punkt 4.9

Objawy

...

Do takich zdarzeń należą objawy pozapiramidowe, postępująca supresja ośrodkowego układu nerwowego, od senności aż do letargu albo śpiączki z utratą odruchów, występowanie duszności, splątania, zaburzeń koncentracji, przemijających omamów wzrokowych, pobudzenia, odruchów hiperaktywnych, dyskomfortu, senności, sztywności mięśni, wymiotów, hipotermii, hipertermii, objawy sercowo-naczyniowe, takie jak: arytmie (wydłużenie zespołu QRS, tachyarytmie komorowe), nieprawidłowości w zapisie EKG, ciężkie niedociśnienie tętnicze, niewydolność serca, kwasica metaboliczna, hipokaliemia, hiponatremia, drgawki lub skurcze, porażenie okoruchowe.

W zgłoszeniach składanych w ramach nadzoru po wprowadzeniu do obrotu i oraz w piśmiennictwie opisywano po przedawkowaniu amitryptyliny przypadki ujawnienia się zespołu Brugadów i zapisów EKG charakterystycznych dla tego zespołu (BEP, ang. Brugada ECG patterns).

➤ Mutabon

Charakterystyka Produktu Leczniczego

Punkt 4.9

Objawy

...

Objawy kliniczne przedawkowania trójpierścieniowych leków przeciwdepresyjnych obejmują: dysrytmie serca, ciężkie niedociśnienie tętnicze, drgawki i depresję OUN, w tym śpiączkę. Zmiany w zapisie EKG, zwłaszcza w odniesieniu do osi lub głębokości QRS, są istotnymi klinicznymi wskaźnikami toksyczności trójpierścieniowych leków przeciwdepresyjnych. **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).** Inne objawy przedawkowania mogą obejmować: splątanie, osłabioną koncentrację, przemijające omamy wzrokowe, rozszerzenie źrenic, pobudzenie, odruchy hiperaktywne, stupor, senność, sztywność mięśni, wymioty, hipotermię, hipertermię lub którykolwiek z objawów wymienionych jako zdarzenia niepożądane.

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:	5. listopada 2021 r.
Wdrażanie stanowiska przez państwa członkowskie (przedłożenie zmiany przez podmiot odpowiedzialny):	4. stycznia 2022 r.