

Anexa I

**Concluzii științifice și motive pentru modificarea condițiilor
autorizației/autorizațiilor de punere pe piață**

Concluzii științifice

Având în vedere raportul de evaluare al PRAC privind Raportul periodic actualizat/Rapoartele periodice actualizate privind siguranța (RPAS) pentru amitriptilină/perfenazină, concluziile științifice sunt următoarele:

Având în vedere datele disponibile privind interacțiunea cu duloxetina, intoxicația pediatrică și sindromul Brugada, PRAC consideră (la fel ca în cazul amitriptilinei monocomponente, amitriptilinei/amitriptilinoxidului, amitriptilinoxidului) că o relație cauzală între amitriptilină/perfenazină și aceste riscuri este cel puțin o posibilitate plauzibilă. PRAC a concluzionat că informațiile referitoare la medicamentele care conțin amitriptilină/perfenazină trebuie modificate în consecință.

CMDh este de acord cu concluziile științifice formulate de PRAC.

Motive pentru modificarea condițiilor autorizăției/autorizațiilor de punere pe piață

Pe baza concluziilor științifice pentru amitriptilină/perfenazină, CMDh consideră că raportul beneficiu-risc pentru medicamentul/medicamentele care conține/conțin amitriptilină/perfenazină este neschimbat, sub rezerva modificărilor propuse pentru informațiile referitoare la medicament.

CMDh consideră că trebuie modificată/modificate autorizația/autorizațiile de punere pe piață pentru medicamentele care fac obiectul acestei evaluări unice a RPAS. În măsura în care în prezent există și alte medicamente care conțin amitriptilină/perfenazină și care sunt autorizate în UE sau care fac obiectul procedurilor ulterioare de autorizare la nivelul UE, CMDh recomandă ca statele membre interesate și solicitanții/deținătorii de autorizații de punere pe piață să ia în considerare în mod corespunzător această poziție a CMDh.

Anexa II

**Modificări la informațiile referitoare la medicament pentru
medicamentul/medicamentele autorizat/autorizate la nivel național**

Modificări care trebuie incluse la punctele relevante din Informațiile referitoare la medicament (textul nou este subliniat și îngrosat, iar textul șters este tăiat)

Interacțiunea cu duloxetina

➤ Adelco

Rezumatul caracteristicilor produsului

Punctul 4.5

Duloxetină: Activitate serotoninergică potențial crescută, atunci când amitriptilina se administrează concomitent cu duloxetina.

Prospect

Punctul 2

Administrarea concomitentă a amitriptilinei cu duloxetina poate duce la creșterea activității serotoninergice

➤ Mutabon

Rezumatul caracteristicilor produsului

Punctul 4.5

.....

Medicamente metabolizate de citocromul P450 2D6

.....

În plus, unele medicamente inhibă activitatea acestei izoenzime, plasând astfel metabolizatorii intermediari în același plan cu metabolizatorii mai slabi. Persoanele care prezintă stabilitate la o anumită doză de ATC pot dezvolta o toxicitate marcată dacă urmează o terapie concomitentă cu unul dintre aceste medicamente inhibitoare. Medicamentele care blochează citocromul P450 2D6 cuprind mai multe care nu sunt metabolizate de enzimă (chinidină, cimetidină) și multe altele care sunt substraturi ale P450 2D6 (numeroase alte antidepresive, fenotiazine și medicamentele antiaritmice de tip 1C propafenonă și flecainidă). Toți inhibitorii selectivi ai recaptării serotoninei (ISRS), cum sunt fluoxetina, sertralina și paroxetina, inhibă P450 2D6 **și inhibitorii moderați ai recaptării, cum este duloxetina**, deși amploarea inhibării produse poate varia. Măsura în care interacțiunile dintre ATC, ISRS **și duloxetină (ISRN)** pot crea probleme clinice depinde de nivelul de inhibare și de farmacocinetica ISRS specifici și a **duloxetinei** implicate. Cu toate acestea, trebuie avută grijă când se administrează o combinație de ATC și orice ISRS **sau duloxetină (ISRN)**, chiar și atunci când se trece de la o clasă de medicamente la alta. Este deosebit de important să se asigure un interval adecvat înainte de începerea tratamentului cu ATC la un pacient la care anterior s-a suspendat administrarea fluoxetinei: acest lucru se datorează timpului lung de înjumătățire al metabolitului părinte activ (poate fi necesară o perioadă de cel puțin 5 săptămâni).

Prospect

• Punctul 2

Amitriptilină/perfenazină împreună cu alte medicamente

Unele medicamente pot afecta acțiunea altor medicamente, iar aceasta poate provoca uneori reacții adverse grave. Spuneți medicului dumneavoastră sau farmacistului dacă luați sau ați luat recent orice alte medicamente, cum sunt:

- antidepresive [de exemplu, ISRS (fluoxetină, propafenonă și flecainidă), **ISRN (duloxetină)**].

Intoxicație pediatrică

➤ Adelco

Rezumatul caracteristicilor produsului

Punctul 4.9

Simptome:

Supradozajul cu amitriptilină la copii poate avea consecințe grave. Copiii sunt susceptibili în mod special de a suferi comă, cardiotoxicitate, deprimare respiratorie, crize convulsive, hiponatremie, letargie, tahicardie sinusală, somnolență, greață, vărsături și hiperglicemie.

Prospect

Punctul 3

Tratamentul în caz de supradozaj

...

Supradozajul cu amitriptilină la copii poate avea consecințe grave. Copiii sunt susceptibili în mod special de a suferi comă, simptome cardiace, dificultăți de respirație, crize convulsive, hiponatremie, letargie, somnolență, greață, vărsături și hiperglicemie.

➤ Mutabon

Rezumatul caracteristicilor produsului

Punctul 4.9

Populația pediatrică: Pentru gestionarea supradozajului la copii și adulți sunt adoptate principii similare. Se recomandă insistent medicului să contacteze centrul local de informare toxicologică în ceea ce privește tratamentul specific la copii. Deși utilizarea Mutabon Mite nu este indicată la copii, se poate produce ingestia accidentală.

Supradozajul cu amitriptilină la copii poate avea consecințe grave. Copiii sunt susceptibili în mod special de a suferi comă, simptome cardiace, dificultăți de respirație, crize convulsive, hiponatremie, letargie, somnolență, greață, vărsături și hiperglicemie.

Prospect

Punctul 3

Supradozajul cu amitriptilină la copii poate avea consecințe grave. Copiii sunt susceptibili în mod special de a suferi comă, simptome cardiace, dificultăți de respirație, crize convulsive, hiponatremie, letargie, somnolență, greață, vărsături și hiperglicemie.

Sindromul Brugada

➤ Adelco

Rezumatul caracteristicilor produsului

Punctul 4.9

Simptome:

...

Aceste evenimente includ simptome extrapiramidale, supresie progresivă a sistemului nervos central, de la somnolență la letargie sau comă cu pierderea reflexelor, dispnee, confuzie, tulburări de concentrație, halucinații vizuale tranzitorii, agitație, reflexe hiperactive, disconfort, somnolență, rigiditate musculară, vărsături, hipotermie, hiperpirexie, simptome cardiovasculare, cum sunt: aritmii (prelungirea complexului QRS, tahiaritmii ventriculare), anomalii electrocardiografice, hipotensiune severă, insuficiență cardiacă, acidoză metabolică, hipokaliemie, hiponatremie, convulsii/spasme, pareză oculomotorie. **Supravegherea ulterioară punerii pe piață și literatura de specialitate au raportat cazuri de demascare a sindromului Brugada și modele ECG de tip Brugada (BEP) în asociere cu supradozajul cu amitriptilină.**

➤ Mutabon

Rezumatul caracteristicilor produsului

Punctul 4.9

Simptome:

...

Manifestările clinice ale supradozajului cu antidepressive triciclice includ: disritmii cardiace, hipotensiune arterială severă, convulsii și depresie SNC, inclusiv comă. Modificările ECG, în special cele legate de axa sau adâncimea QRS, sunt indicatori clinic semnificativi ai toxicității antidepressivelor triciclice. **Supravegherea ulterioară punerii pe piață și literatura de specialitate au raportat cazuri de demascare a sindromului Brugada și modele ECG de tip Brugada (BEP) în asociere cu supradozajul cu amitriptilină.** Alte semne de supradozaj pot include: confuzie, deficite de concentrație, halucinații vizuale tranzitorii, dilatarea pupilelor, agitație, reflexe hiperactive, stupoare, somnolență, rigiditate musculară, vărsături, hipotermie, hiperpirexie sau oricare dintre simptomele enumerate ca evenimente adverse.

Anexa III

Calendarul pentru punerea în aplicare a acestei poziții

Calendarul pentru punerea în aplicare a acestei poziții

Adoptarea poziției CMDh:	Reuniunea CMDh din septembrie 2021
Transmiterea traducerilor anexelor la această poziție către autoritățile naționale competente:	5 noiembrie 2021
Punerea în aplicare a acestei poziții de către statele membre (depunerea variației de către deținătorul autorizației de punere pe piață):	4 ianuarie 2022