

Príloha I

**Vedecké závery a dôvody zmeny podmienok rozhodnutia (rozhodnutí)
o registrácii**

Vedecké závery

Vzhľadom na hodnotiacu správu Výboru pre hodnotenie farmakovigilančných rizík (PRAC) o periodicky aktualizovaných správach o bezpečnosti lieku (PSUR) pre amitriptylín/perfenazín sú vedecké závery nasledovné:

Vzhľadom na dostupné údaje o interakcii s duloxetínom, intoxikácii detí a Brugada syndróme výbor PRAC usúdil (ako v prípade jednozložkového amitriptylínu, amitriptylínu/amitriptylín N-oxidu, amitriptylín N-oxidu), že príčinná súvislosť medzi amitriptylínom/perfenazínom a týmito rizikami je prinajmenšom odôvodnene možná. Výbor PRAC dospel k záveru, že informácie o lieku pre lieky obsahujúce amitriptylín/perfenazín sa majú náležite upraviť.

Koordinačná skupina pre vzájomné uznávanie a decentralizované postupy (CMDh) súhlasí s vedeckými závermi PRAC.

Dôvody zmeny podmienok rozhodnutia (rozhodnutí) o registrácii

Na základe vedeckých záverov pre amitriptylín/perfenazín je CMDh toho názoru, že pomer prínosu a rizika liekov obsahujúcich amitriptylín/perfenazín je nezmenený za predpokladu, že budú prijaté navrhované zmeny v informáciách o lieku.

CMDh dospela k stanovisku, že rozhodnutie (rozhodnutia) o registrácii liekov, ktorých sa týka jednotné hodnotenie PSUR, má (majú) byť zmenené. CMDh odporúča, aby dotknuté členské štáty a žiadateľ/držiteľia rozhodnutia o registrácii náležite zohľadnili toto stanovisko CMDh aj pre ďalšie lieky obsahujúce amitriptylín/perfenazín, ktoré sú v súčasnej dobe registrované v Európskej únii alebo sú predmetom budúcich schvaľovacích postupov v rámci EÚ.

Príloha II

**Zmeny v informáciách o lieku pre národne registrovaný (registrované) liek
(lieky)**

Do príslušných častí informácií o lieku majú byť zahrnuté uvedené zmeny (nový text podčiarknutý a zvýraznený, odstránený text prečiarknutý)

Interakcia s duloxetínom

➤ Adelco

Súhrn charakteristických vlastností lieku

Časť 4.5

Duloxetín: Potenciálne zvýšená sérotonínergická aktivita pri súbežnom podávaní amitriptylínu s duloxetínom.

Písomná informácia pre používateľa

Časť 2

Súbežné podávanie amitriptylínu s duloxetínom môže zvýšiť sérotonínergickú aktivitu.

➤ Mutabon

Súhrn charakteristických vlastností lieku

Časť 4.5

.....

Lieky metabolizované cytochrómom P450 2D6

.....

Okrem toho niektoré lieky inhibujú aktivitu tohto izoenzýmu, čím sa osoby so stredne silným metabolizmom dostávajú na úroveň osôb so slabším metabolizmom. U osôb, u ktorých sa pri danej dávke TCA vykazoval stabilný stav, sa môže pri nasadení súbežnej liečby jedným z týchto inhibičných liekov rozvinúť výrazná toxicita. Medzi lieky, ktoré blokujú cytochróm P450 2D6, patrí niekoľko liekov, ktoré nie sú metabolizované enzýmom (chinidín, cimetidín), a mnoho ďalších liekov, ktoré sú substrátmi P450 2D6 (mnoho iných antidepresív, fenotiazíny a antiarytmiká typu 1C propafenón a flekainid). Všetky selektívne inhibítory spätného vychytávania sérotonínu (SSRI), ako sú fluoxetín, sertralín a paroxetín, inhibujú P450 2D6 **a stredne silné inhibítory spätného vychytávania sérotonínu a noradrenalínu (SNRI), ako je duloxetín**, hoci rozsah vyvolanej inhibície sa môže líšiť. Rozsah, v akom interakcie medzi TCA, SSRI **a duloxetínom (SNRI)** môžu vyvolať klinické problémy, závisí od úrovne inhibície a od farmakokinetiky konkrétného SSRI a **duloxetínu**, ktorých sa to týka. Napriek tomu je potrebné postupovať opatrne pri podávaní kombinácie TCA a akýchkoľvek SSRI **alebo duloxetínu (SNRI)**, a to aj pri prechode z jednej triedy liekov na inú. Je obzvlášť dôležité, aby sa pred začatím liečby TCA zabezpečil primeraný interval u pacienta, u ktorého bolo predtým pozastavené podávanie fluoxetínu: dôvodom je dlhý polčas aktívneho materského metabolitu (môže byť potrebných minimálne 5 týždňov).

Písomná informácia pre používateľa

• Časť 2

Iné lieky a amitriptylín/perfenazín

Niektoré lieky môžu ovplyvňovať účinok iných liekov a to môže niekedy spôsobiť závažné vedľajšie účinky. Ak teraz užívate alebo ste v poslednom čase užívali ďalšie lieky, povedzte to svojmu lekárovi alebo lekárnikovi, napríklad:

- antidepresíva [napr. SSRI (fluoxetín), **SNRI - inhibítory spätného vychytávania sérotonínu a noradrenalínu (duloxetín)**], propafenón a flekainid.

Intoxikácia detí

➤ Adelco

Súhrn charakteristických vlastností lieku

Časť 4.9

Príznaky:

Predávkovanie amitriptylínom u detí môže mať závažné dôsledky. Deti sú obzvlášť náchylné na rozvoj **kómy**, kardiotoxicity, **respiračnej depresie**, záchvatov, hyponatriémie, **letargie**, **sínusovej tachykardie**, **ospalosti**, **nauzey**, **vracania a hyperglykémie**.

Písomná informácia pre používateľa

Časť 3

Liečba predávkovania

...

Predávkovanie amitriptylínom u detí môže mať závažné dôsledky. Deti sú obzvlášť náchylné na rozvoj kómy, srdcových príznakov, ťažkostí s dýchaním, záchvatov, nízkej hladiny sodíka v krvi, letargie, ospalosti, nevoľnosti, vracania a vysokej hladiny cukru v krvi.

➤ Mutabon

Súhrn charakteristických vlastností lieku

Časť 4.9

Pediatrická populácia: Pri liečbe predávkovania u detí a dospelých sa uplatňujú podobné zásady. Lekárovi sa dôrazne odporúča, aby sa obrátil na miestne toxikologické centrum s cieľom konzultovať osobitnú liečbu u detí. Aj keď Mutabon Mite nie je indikovaný na použitie u detí, môže dôjsť k náhodnému požitiu.

Predávkovanie amitriptylínom u detí môže mať závažné dôsledky. Deti sú obzvlášť náchylné na rozvoj kómy, srdcových príznakov, ťažkostí s dýchaním, záchvatov, nízkej hladiny sodíka v krvi, letargie, ospalosti, nauzey, vracania a vysokej hladiny cukru v krvi.

Písomná informácia pre používateľa

Časť 3

Predávkovanie amitriptylínom u detí môže mať závažné dôsledky. Deti sú obzvlášť náchylné na rozvoj kómy, srdcových príznakov, ťažkostí s dýchaním, záchvatov, nízkej hladiny sodíka v krvi, letargie, ospalosti, nevoľnosti, vracania a vysokej hladiny cukru v krvi.

Brugada syndróm

➤ Adelco

Súhrn charakteristických vlastností lieku

Časť 4.9

Príznaky:

...

Tieto udalosti zahŕňajú extrapyramídové príznaky, progresívnu supresiu centrálného nervového systému, od ospalosti až po letargiu alebo kómu so stratou reflexov, dyspnoe, zmätenosť, poruchy koncentrácie, prechodné vizuálne halucinácie, rozrušenie, hyperaktívne reflexy, diskomfort, ospalosť, stuhnutosť svalov, vracanie, hypotermiu, hyperpyrexiiu, kardiovaskulárne príznaky, napríklad arytmie (predĺženie komplexu QRS, komorové tachyarytmie), abnormality na elektrokardiograme, závažnú hypotenziu, zlyhanie srdca, metabolickú acidózu, hypokaliémiu, hyponatriémiu, konvulzie/kŕče, okulomotorickú parézu. **V rámci dohľadu po uvedení lieku na trh a v literatúre boli pri predávkovaní amitriptylínom hlásené prípady odhalenia Brugada syndrómu a záznamu Brugada syndrómu na EKG (BEP).**

➤ Mutabon

Súhrn charakteristických vlastností lieku

Časť 4.9

Príznaky:

...

Medzi klinické prejavy predávkovania tricyklickými antidepresívami patria: srdcové dysrytmie, závažná hypotenzia, kŕče a útlm CNS vrátane kómy. Zmeny na EKG, najmä zmeny týkajúce sa osi alebo hĺbky QRS, sú klinicky významnými ukazovateľmi toxicity tricyklických antidepresív. **V rámci dohľadu po uvedení lieku na trh a v literatúre boli pri predávkovaní amitriptylínom hlásené prípady odhalenia Brugada syndrómu a záznamu Brugada syndrómu na EKG (BEP).** Ďalšie známky predávkovania môžu zahŕňať: zmätenosť, nedostatočnú koncentráciu, prechodné vizuálne halucinácie, rozšírenie zreníc, rozrušenie, hyperaktívne reflexy, stupor, ospalosť, stuhnutosť svalov, vracanie, hypotermiu, hyperpyrexiiu alebo iné príznaky uvedené ako nežiaduce udalosti.

Príloha III

Časový harmonogram na vykonanie tohto stanoviska

Časový harmonogram na vykonanie tohto stanoviska

Prijatie stanoviska CMDh:	Zasadnutie CMDh, september 2021
Zaslanie prekladov príloh k stanovisku príslušným vnútroštátnym orgánom:	5. novembra 2021
Vykonanie stanoviska členskými štátmi (predloženie žiadosti o zmenu držiteľom rozhodnutia o registrácii):	4. januára 2022