

## **Priloga I**

**Znanstveni zaključki in podlaga za spremembo pogojev dovoljenja  
(dovoljenj) za promet z zdravilom**

## **Znanstveni zaključki**

Upoštevajoč poročilo Odbora za oceno tveganja na področju farmakovigilance (PRAC) o oceni redno posodobljenih poročil o varnosti zdravila (PSUR) za amitriptilin/perfenazin so bili sprejeti naslednji znanstveni zaključki:

Na podlagi razpoložljivih podatkov o medsebojnem delovanju z duloksetinom, zastrupitvah pri otrocih in Brugadovem sindromu, odbor PRAC meni (kot v primeru monokomponentnega amitriptilina, amitriptilina/amitriptilinoksida, amitriptilinoksida), da je vzročna povezava med amitriptilinom/perfenazinom in temi tveganji vsaj razumna možnost. Odbor PRAC je sklenil, da je treba v skladu s tem spremeniti informacije o zdravilu za zdravila, ki vsebujejo amitriptilin/perfenazin.

Skupina CMDh se strinja z znanstvenimi zaključki odbora PRAC.

## **Podlaga za spremembo pogojev dovoljenja (dovoljenj) za promet z zdravilom**

Na podlagi znanstvenih zaključkov za amitriptilin/perfenazin skupina CMDh meni, da je razmerje med koristjo in tveganjem zdravil(-a), ki vsebuje(-jo) amitriptilin/perfenazin, nespremenjeno ob upoštevanju predlaganih sprememb v informacijah o zdravilu.

Skupina CMDh je sprejela stališče, da je potrebna sprememba dovoljenja (dovoljenj) za promet z zdravili, ki so zajeta v to enotno oceno PSUR. Če so dovoljenja za promet v EU pridobila tudi druga zdravila, ki vsebujejo amitriptilin/perfenazin, ali če bodo taka zdravila v prihodnje predmet postopkov za pridobitev dovoljenja za promet v EU, skupina CMDh priporoča, da zadevne države članice in predlagatelji/imetniki dovoljenja za promet s temi zdravili ustrezno upoštevajo njeno stališče.

## **Priloga II**

**Spremembe informacij o zdravilu za zdravila, ki so pridobila dovoljenje(-a)  
za promet po nacionalnem postopku**

**Spremembe, ki jih je treba vključiti v ustrezna poglavja informacij o zdravilu** (novo besedilo je podčrtano in označeno krepko, izbrisano besedilo je ~~prečrtano~~)

### **Medsebojno delovanje z duloksetinom**

#### **➤ Adelco**

#### **Povzetek glavnih značilnosti zdravila**

#### **Poglavje 4.5**

Duloksetin: Pri sočasni uporabi amitriptilina in duloksetina se lahko poveča serotoninergično delovanje.

#### **Navodilo za uporabo**

#### **Poglavje 2**

Pri sočasni uporabi amitriptilina in duloksetina se lahko poveča serotoninergično delovanje.

#### **➤ Mutabon**

#### **Povzetek glavnih značilnosti zdravila**

#### **Poglavje 4.5**

.....

#### **Zdravila, ki se presnavljajo s citokromom P450 2D6**

.....

Poleg tega nekatera zdravila zavirajo dejavnost tega izoencima, s čimer se srednje dobri presnavljalci znajdejo na isti ravni kot slabši presnavljalci. Pri posameznikih, ki pri določenem odmerku TCA kažejo stabilnost, se lahko ob sočasnem zdravljenju z enim od teh zdravil, ki imajo učinek zaviranja, razvije izrazita toksičnost. V skupino zdravil, ki zavirajo citokrom P450 2D6, spadajo številna zdravila, ki jih encim (kinidin, cimetidin) ne presnavlja, in številna druga zdravila, ki so substrati P450 2D6 (številni drugi antidepresivi, fenotiazini in zdravila za zdravljenje srčnih aritmij tipa 1C, propafenon in flekainid). Vsi selektivni zaviralci ponovnega privzema serotonina (SSRI), kot so fluoksetin, sertralin in paroksetin **in zmerni zaviralci ponovnega privzema (SNRI), kot je duloksetin**, zavirajo P450 2D6, **in zmerni zaviralci ponovnega privzema (SNRI), kot je duloksetin**, čeprav se obseg nastalega zaviranja lahko razlikuje. Obseg, v katerem lahko medsebojno delovanje med TCA, SSRI **in duloksetinom (SNRI)** povzroči klinične težave, je odvisen od stopnje zaviranja in farmakokinetike vpletenih specifičnih zaviralcev SSRI in **duloksetina**. Kljub temu je potrebna previdnost pri uporabi kombinacije TCA in kateregakoli SSRI **ali duloksetina (SNRI)**, tudi pri prehodu iz enega razreda zdravil v drugega. Še posebej pomembno je, da se pri bolniku, ki je pred tem že prekinil zdravljenje s fluoksetinom, pred začetkom zdravljenja s TCA zagotovi primeren interval: to je posledica dolge razpolovne dobe aktivnega matičnega presnovka (morda bo potrebno obdobje vsaj 5 tednov).

#### **Navodilo za uporabo**

#### **• Poglavje 2**

Druge zdravila in amitriptilin/perfenazin

Nekatera zdravila lahko vplivajo na delovanje drugih zdravil, kar lahko včasih povzroči resne neželene učinke. Obvestite zdravnika ali farmacevta, če jemljete ali ste pred kratkim jemali katerokoli zdravilo, kot so:

- antidepresivi (npr. SSRI (fluoksetin, propafenon in flekainid), **SNRI (duloksetin)**).

## **Zastrupitev pri otrocih**

### **➤ Adelco**

#### **Povzetek glavnih značilnosti zdravila**

#### **Poglavje 4.9**

#### **Simptomi:**

**Preveliko odmerjanje amitriptilina pri otrocih ima lahko resne posledice.** Predvsem otroci so dovzetni za **komo**, kardiotoksičnost, **depresijo dihanja**, epileptične napade, hiponatriemijo, **letargijo**, **sinusno tahikardijo**, **dremavost**, **navzeo**, **bruhanje in hiperglikemijo**.

#### **Navodilo za uporabo**

#### **Poglavje 3**

Zdravljenje prevelikega odmerjanja

...

**Prevelik odmerek amitriptilina pri otrocih ima lahko resne posledice. Predvsem otroci so dovzetni za komo, simptome bolezni srca, težave z dihanjem, epileptične napade, nizko raven natrija v krvi, utrujenost (letargijo), dremavost, občutek siljenja na bruhanje (navzeo), bruhanje in visoko raven sladkorja v krvi.**

### **➤ Mutabon**

#### **Povzetek glavnih značilnosti zdravila**

#### **Poglavje 4.9**

*Pediatrična populacija:* Za obravnavo prevelikega odmerjanja pri otrocih in odraslih veljajo podobna načela. Zdravnikom močno priporočamo, da se glede posebnega zdravljenja otrok obrnejo na lokalni center za zastrupitve. Čeprav zdravilo Mutabon Mite ni indicirano za uporabo pri otrocih, lahko pride do nenamernega zaužitja.

**Preveliko odmerjanje amitriptilina pri otrocih ima lahko resne posledice. Predvsem otroci so dovzetni za komo, simptome bolezni srca, težave z dihanjem, epileptične napade, nizke ravni natrija v krvi, letargijo, dremavost, navzeo, bruhanje in visoke ravni sladkorja v krvi.**

#### **Navodilo za uporabo**

#### **Poglavje 3**

**Preveliko odmerjanje amitriptilina pri otrocih ima lahko resne posledice. Predvsem otroci so dovzetni za komo, simptome bolezni srca, težave z dihanjem, epileptične napade, nizke ravni**

**natrija v krvi, utrujenost (letargijo), dremavost, občutek siljenja na bruhanje (navzeo), bruhanje in visoke ravni sladkorja v krvi.**

#### **Brugadov sindrom**

- **Adelco**

**Povzetek glavnih značilnosti zdravila**

#### **Poglavje 4.9**

##### **Simptomi:**

...

Ti dogodki vključujejo ekstrapiramidne simptome, progresivno supresijo osrednjega živčnega sistema, od zaspanosti do letargije ali celo kome z izgubo refleksov, dispnejo, zmedenost, motnje koncentracije, prehodne halucinacije, agitacijo, hiperaktivne reflekse, nelagodje, zaspanost, okorelost mišic, bruhanje, hipotermijo, hiperpireksijo, kardiovaskularne simptome, kot so: aritmije (podaljšanje kompleksa QRS, ventrikularna tahiaritmija), motnje elektrokardiograma, huda hipotenzija, srčno popuščanje, presnovna acidoza, hipokaliemija, hiponatriemija, konvulzije/krči, okulomotorična pareza. **Pri nadzoru v obdobju trženja in v literaturi so pri prevelikem odmerjanju amitriptilina poročali o primerih razkritja Brugadovega sindroma in vzorcih EKG, značilnih za sindrom Brugada (BEP - Brugada ECG patterns).**

- **Mutabon**

**Povzetek glavnih značilnosti zdravila**

#### **Poglavje 4.9**

##### **Simptomi:**

...

Klinični znaki prevelikega odmerjanja tricikličnih antidepresivov vključujejo: srčne disritmije, hudo hipotenzijo, konvulzije in depresijo osrednjega živčevja, vključno s komo. Spremembe EKG, ki se nanašajo zlasti na os ali globino QRS, so klinično pomembni kazalniki toksičnosti tricikličnih antidepresivov. **Pri nadzoru v obdobju trženja in v literaturi so pri prevelikem odmerjanju amitriptilina poročali o primerih razkritja Brugadovega sindroma in vzorcih EKG, značilnih za sindrom Brugada (BEP - Brugada ECG patterns).** Drugi znaki prevelikega odmerjanja so lahko: zmedenost, pomanjkanje koncentracije, prehodne halucinacije, dilatacija zenic, agitacija, hiperaktivni refleksi, stupor, somnolenca, rigidnost mišic, bruhanje, hipotermija, hiperpireksija ali kateri koli od simptomov, navedenih med neželenimi učinki.

### **Priloga III**

#### **Časovnica za uveljavitev tega stališča**

## Časovnica za uveljavitev tega stališča

|                                                                                                                     |                                       |
|---------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|---------------------------------------|
| Sprejetje stališča skupine CMDh:                                                                                    | Zasedanje skupine CMDh septembra 2021 |
| Posredovanje prevodov prilog k stališču pristojnim nacionalnim organom:                                             | 5. november 2021                      |
| Uveljavitev stališča v državah članicah (predložitev spremembe s strani imetnika dovoljenja za promet z zdravilom): | 4. januar 2022                        |