

I lisa

Teaduslikud järeldused ja müügilubade tingimuste muutmise alused

Teaduslikud järeldused

Võttes arvesse ravimiohutuse riskihindamise komitee hindamisaruannet amitriptüliini, amitriptüliini/amitriptüliinoksiidi, amitriptüliinoksiidi perioodiliste ohutusaruannete kohta, on teaduslikud järeldused järgmised.

Hiljutises Paksu *et al.* (2014) korraldatud 250 patsiendiga (66% lapsed) retrospektiivses uuringus oli kõige sagedamini esinev patoloogiline kliiniline leid teadvuse häirumine ja laboratoorsetest kõrvalekalletest hüponatreemia. Autorid jõudsid järeldusele, et amitriptüliinimürgistus võib olla seotud eluohtlike tüsistustega, seda eriti lastel ja hüponatreemiaga patsientidel, kellel oli eluohtlike tüsistuste esinemissagedus suurem ka nimetatud uuringus. Võttes aluseks nimetatud uuringu, amitriptüliini osatähtsuse teatatud juhtudes, läbiviidud hindamise ja mõnede müügiloa hoidjate soovitatud sõnastuse, peab ravimiohutuse riskihindamise komitee vajalikuks uuendada ravimi omaduste kokkuvõtte lõiku 4.9 ja lisada hüponatreemia kardiaalsete sümptomite hulka ning lõiku, mis käsitleb üleannustamist lastel.

Hallutsinatsioonid on amitriptüliini teadaolev kõrvaltoime ja see on loetletud ravimi omaduste kokkuvõttes. Kuid hallutsinatsioonide riski on ravimi omaduste kokkuvõttes seostatud ainult skisofreeniat põdevate patsientidega. Käimasoleva perioodilise ohutusaruande hindamise protseduuri käigus saadud andmete kohaselt näib puuduvat järjepidev muster teatatud hallutsinatsiooni juhtude seostamiseks ainult skisofreeniat põdevate patsientidega. Lisaks on teatatud iga tüüpi hallutsinatsioonidest (visuaalsed, auditoorsed ja segatüüpi). Seetõttu tuleb uuendada ravimiteavet ja lisada hallutsinatsioonid, kuid mitte ainult seoses skisofreeniat põdevate patsientidega.

Stefan Untereckeri *et al.* artiklis käsitletud uuringu leiud viitavad kliiniliselt väga olulisele koostoimele amitriptüliini/nortriptüliini ja valproehappe vahel, mis toob kaasa amitriptüliini/nortriptüliini sisalduse suurenemise seerumis. Lisaks on seda koostoimet juba mainitud ravimite koostoimeid käsitlevas väljaandes „Stockley's Drug Interactions“ ja mõne valproehapet sisaldava ravimi (nt Depakine) ravimiteabes. Eespoolöeldu põhjal tuleb uuendada amitriptüliini sisaldavate ravimite ravimiteavet ja lisada amitriptüliini ja valproehappe vaheline koostoime.

Inimravimite vastastikuse tunnustamise ja detsentraliseeritud menetluste koordineerimisrühm nõustub ravimiohutuse riskihindamise komitee teaduslike järeldustega.

Müügiloa (müügilubade) tingimuste muutmise alused

Amitriptüliini, amitriptüliini/amitriptüliinoksiidi, amitriptüliinoksiidi kohta tehtud teaduslike järelduste põhjal on inimravimite vastastikuse tunnustamise ja detsentraliseeritud menetluste koordineerimisrühm arvamusel, et amitriptüliini, amitriptüliini/amitriptüliinoksiidi, amitriptüliinoksiidi sisaldava(te) ravimi(te) kasulikkuse ja riski suhe jääb samaks, kui ravimiteabes tehakse vastavad muudatused.

Inimravimite vastastikuse tunnustamise ja detsentraliseeritud menetluste koordineerimisrühm on seisukohal, et kõnealuses perioodilise ohutusaruande hindamises käsitletavate ravimite müügiluba (müügilube) tuleb muuta. Kui Euroopa Liidus on praegu väljastatud või kavas edaspidi väljastada müügilube ka teistele amitriptüliini, amitriptüliini/amitriptüliinoksiidi, amitriptüliinoksiidi sisaldavatele ravimitele, soovib inimravimite vastastikuse tunnustamise ja detsentraliseeritud menetluste koordineerimisrühm asjaomastel liikmesriikidel ja taotlejatel/müügiloa hoidjatel seda inimravimite vastastikuse tunnustamise ja detsentraliseeritud menetluste koordineerimisrühma seisukohta arvesse võtta.

II lisa

Muudatused liikmesriikides müügiluba omava(te) ravimi(te) ravimiteabes

Muudatused, mis tuleb teha ravimiteabe asjakohastesse lõikudesse (uus tekst alla joonitud ja paksus kirjas, kustutatud tekst läbi kriipsutatud)

Ravimi omaduste kokkuvõte

- Lõik 4.5

Naatriumvalproaat ja valpromiid võivad suurendada amitriptüliini kontsentratsiooni plasmas. Seetõttu on soovitatav kliiniline jälgimine.

- Lõik 4.8

Organsüsteemi klassis „Psühhiaatrilised häired“ tuleb muuta järgmist kõrvaltoimet, sagedusega harv: hallutsinatsioonid (~~skisofreeniat põdevatel patsientidel~~)

- Lõik 4.9

Kardiaalsed sümptomid:

... Metaboolne atsidoos, hüpokaleemia, **hüponatreemia**.

Ja osas, mis käsitleb üleannustamist lastel:

Lapsed on eriti vastuvõtlikud kardiotoksilisuse, ja krambihoogude **ja hüponatreemia** suhtes.

Pakendi infoleht

- Lõik 2

Muud ravimid ja amitriptüliin

Mõned ravimid võivad teiste ravimite toimet mõjutada ja see võib vahel tekitada tõsiseid kõrvaltoimeid.

Teatage oma arstile või apteekrile, kui te kasutate või olete hiljuti kasutanud:

valproehapet

- Lõik 4

Harv: võib esineda kuni 1 inimesel 1000st

deliirium (eriti eakatel patsientidel), hallutsinatsioonid (~~eriti skisofreeniaga patsientidel~~)...

III lisa

Seisukoha rakendamise ajakava

Seisukoha rakendamise ajakava

Inimravimite vastastikuse tunnustamise ja detsentraliseeritud menetluste koordineerimisrühma seisukoha vastuvõtmine:	Inimravimite vastastikuse tunnustamise ja detsentraliseeritud menetluste koordineerimisrühma koosolek, september 2018
Seisukoha lisade tõlgete edastamine liikmesriikide pädevatele asutustele:	03.11.2018
Seisukoha rakendamine liikmesriikides (müügiloa hoidja esitab muudatuse taotluse):	02.01.2019