

I lisa

Teaduslikud järeldused ja müügilubade tingimuste muutmise alused

Teaduslikud järeldused

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

Ravimiohutuse riskihindamise komitee on duloksetiini, pediaatrilise mürgistuse ja Brugada sündroomi koostoimete kättesaadavate andmete alusel arvamusele jõudnud, et (nagu ühekomponentse amitriptüliini, amitriptüliini/amitriptüliinoksiidi, amitriptüliinoksiidi korral) on amitriptüliini/perfenasiini põhjuslik seos nende riskidega vähemalt mõistlikult võimalik. Ravimiohutuse riskihindamise komitee järeldas, et amitriptüliini/perfenasiini sisaldavate ravimite ravimiteavet tuleb vastavalt muuta.

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

Müügiloa (müügilubade) tingimuste muutmise alused

Amitriptüliini/perfenasiini kohta tehtud teaduslike järelduste põhjal on inimravimite vastastikuse tunnustamise ja detsentraliseeritud menetluste koordineerimisrühm arvamusele jõudnud, et amitriptüliini/perfenasiini 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/perfenasiini sisaldavatele ravimitele, soovib inimravimite vastastikuse tunnustamise ja detsentraliseeritud menetluste koordineerimisrühm asjaomastel liikmesriikidel ning 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)

Koostoime duloksetiiniga

➤ Adelco

Ravimi omaduste kokkuvõte

Lõik 4.5

Duloksetiin: võimalik serotonergilise aktiivsuse suurenemine, kui amitriptüliini manustatakse koos duloksetiiniga.

Pakendi infoleht

Lõik 2

Amitriptüliini manustamine koos duloksetiiniga võib suurendada serotonergilist aktiivsust

➤ Mutabon

Ravimi omaduste kokkuvõte

Lõik 4.5

.....

Tsütokroom P450 2D6 kaudu metaboliseeruvad ravimid

.....

Lisaks pärsib mõni ravim selle isoensüümi aktiivsust, seades seega vahepealsed metaboliseerijad samale tasemele kui aeglasemad metaboliseerijad. Isikutel, kellel esineb tritsükliliste antidepressantide teatava annuse juures stabiilsust, võib tekkida märkimisväärne mürgistus, kui neid samal ajal ravitakse ühega neist inhibeerivatest ravimitest. Tsütokroom P450 2D6 blokeerivad ravimid koosnevad mitmest ravimist, mida ensüüm ei metaboliseeri (kinidiin, tsimetidiin), ja paljudest teistest, mis on P450 2D6 substraadid (paljud muud antidepressandid, fenotiasiinid ning 1C tüüpi antiarütmikumid propafenoon ja flekainiid). Kõik selektiivsed serotoniini tagasihaarde inhibiitorid (SSRI), nagu fluoksetiin, sertraliin ja paroksetiin, pärsivad P450 2D6 **ja aeglustavad tagasihaarde inhibiitoreid (SNRIS), nagu duloksetiin**, kuigi esilekutsutud inhibitsiooni ulatus võib varieeruda. See, mil määral tritsükliliste antidepressantide, SSRIde **ja duloksetiini (SNRI)** vahelised koostoimed võivad põhjustada kliinilisi probleeme, sõltub inhibitsioonitasemest ning konkreetsete asjaomaste SSRIde ja **duloksetiini** farmakokineetikast. Siiski tuleb tritsüklilise antidepressandi ja mis tahes SSRI **või duloksetiini (SNRI)** kombinatsiooni manustamisel olla ettevaatlik isegi siis, kui minnakse üle ühelt ravimiklassilt teisele. Eriti oluline on tagada asjakohane ajavahemik enne tritsükliliste antidepressantidega ravi alustamist patsientidel, kelle fluoksetiini manustamine on varem peatatud: see on tingitud aktiivse metaboliidi pikast poolväärtusajast (vajalikuks võib osutuda vähemalt 5-nädalane periood).

Pakendi infoleht

• Lõik 2

Muud ravimid ja amitriptüliin/perfenasiin

Mõned ravimid võivad mõjutada teiste ravimite toimet ja see võib mõnikord põhjustada raskeid kõrvaltoimeid. Teatage oma arstile või apteekrile, kui te võtate või olete hiljuti võtnud mis tahes muid ravimeid, nagu:

- antidepressandid (nt SSRId (fluoksetiin, propafenoon ja flekainiid), **SNRI (duloksetiin)**).

Pediaatriline mürgistus

➤ Adelco

Ravimi omaduste kokkuvõte

Lõik 4.9

Sümptomid

Amitriptüliini üleannustamine võib lastel põhjustada raskeid tagajärgi. Lastel võivad eriti kergesti tekkida **kooma, kardiotoksilisus, **hingamise pärssumine**, krambid, hüponatreemia, **letargia**, **siinustahhükardia**, **unisus**, **iiveldus**, **oksendamine ja hüperglükeemia**.**

Pakendi infoleht

Lõik 3

Üleannustamise ravi

...

Amitriptüliini üleannustamine võib lastel põhjustada raskeid tagajärgi. Lastel võivad eriti kergesti tekkida **kooma, kardiaalsed sümptomid, hingamisraskused, krambid, väike naatriumisisaldus, letargia, unisus, iiveldus, oksendamine ja suur veresuhkrusisaldus.**

➤ Mutabon

Ravimi omaduste kokkuvõte

Lõik 4.9

Lapsed: sarnased põhimõtted kehtivad ka laste ja täiskasvanute üleannustamise haldamisel. Arstil soovitatakse seoses laste erimeetmetega võtta ühendust kohaliku mürgistusteabekeskusega. Kuigi Mutabon Mite'i kasutamine lastel ei ole näidustatud, võivad lapsed ravimi juhuslikult alla neelata.

Amitriptüliini üleannustamine võib lastel põhjustada raskeid tagajärgi. Lastel võivad eriti kergesti tekkida **kooma, kardiaalsed sümptomid, hingamisraskused, krambid, väike naatriumisisaldus, letargia, unisus, iiveldus, oksendamine ja suur veresuhkrusisaldus.**

Pakendi infoleht

Lõik 3

Amitriptüliini üleannustamine võib lastel põhjustada raskeid tagajärgi. Lastel võivad eriti kergesti tekkida kooma, kardiaalsed sümptomid, hingamisraskused, krambid, väike naatriumisisaldus, letargia, unisus, iiveldus, oksendamine ja suur veresuhkrusisaldus.

Brugada sündroom

➤ Adelco

Ravimi omaduste kokkuvõte

Lõik 4.9

Sümptomid

...

Nende nähtude hulka kuuluvad ekstrapüramidaalsümptomid, progresseeruv kesknärvisüsteemi supressioon unisusest letargia või koomani koos reflekside kaoga, düspnoe, segasus, kontsentratsioonihäired, mööduvad nägemishallutsinatsioonid, agitatsioon, hüperaktiivsed refleksid, ebamugavustunne, unisus, lihasjäikus, oksendamine, hüpotermia, hüperpürekia, kardiovaskulaarsed sümptomid, nagu arütmia (QRS-kompleksi pikenemine, ventrikulaarsed tahhüarütmia), muutused elektrokardiogrammis, raske hüpotensioon, südamepuudulikkus, metaboolne atsidoos, hüpokaleemia, hüponatreemia, krambid/spasmid, okulomotoorne parees. **Turustamisjärgse järelevalve ja kirjandusandmete alusel on teatatud Brugada sündroomi maskeerimise juhtudest ja Brugada EKG-mustritest (BEP) amitriptüliini üleannustamise korral.**

➤ Mutabon

Ravimi omaduste kokkuvõte

Lõik 4.9

Sümptomid

...

Tritsükliliste antidepressantide üleannustamise kliinilised ilmingud on näiteks südame rütmihäired, raske hüpotensioon, krambid ja kesknärvisüsteemi pärssumine, sealhulgas kooma. EKG muutused, eriti seoses QRS-telje või sügavusega, on tritsükliliste antidepressantide mürgistuse kliiniliselt olulised näitajad. **Turustamisjärgse järelevalve ja kirjandusandmete alusel on teatatud Brugada sündroomi maskeerimise juhtudest ja Brugada EKG-mustritest (BEP) amitriptüliini üleannustamise korral.** Üleannustamise muud nähud võivad olla segasus, keskendumisraskused, ajutised nägemishallutsinatsioonid, pupillide laienemine, rahutus, hüperaktiivsed refleksid, stuupor, somnolentsus, lihasjäikus, oksendamine, hüpotermia, hüperpürekia või mõni kõrvalnähtudena loetletud sümptom.

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 2021
Seisukoha lisade tõlgete edastamine liikmesriikide pädevatele asutustele:	5. november 2021
Seisukoha rakendamine liikmesriikides (müügiloa hoidja esitab muudatuse taotluse):	4. jaanuar 2022