

I priedas

Mokslinės išvados ir pagrindas keisti registracijos pažymėjimo (-ų) sąlygas

Mokslinės išvados

Atsižvelgiant į Farmakologinio budrumo rizikos vertinimo komiteto (*PRAC*) atlikto amitriptilino ir perfenazino derinio periodiškai atnaujinamo (-ų) saugumo protokolo (-ų) (*PASP*) vertinimo ataskaitą, padarytos toliau išdėstytos mokslinės išvados.

Atsižvelgdamas į turimus duomenis apie sąveiką su duloksetinu, vaikų intoksikaciją ir Brugada sindromą, *PRAC* laikosi nuomonės, kad (kaip ir vienkomponenčio amitriptilino, amitriptilino /amitriptilinoksido, amitriptilinoksido atveju) amitriptilino ir perfenazino derinio priežastinis ryšys su šiais pavojais yra bent pagrįstai galimas. *PRAC* priėjo išvados, kad reikia atitinkamai pakeisti vaistinių preparatų, kurių sudėtyje yra amitriptilino ir perfenazino derinio, informacinius dokumentus.

Žmonėms skirtų vaistinių preparatų savitarpio pripažinimo ir decentralizuotos procedūrų koordinavimo grupė [*CMD(h)*] pritaria *PRAC* mokslinėms išvadoms.

Priežastys, dėl kurių rekomenduojama keisti registracijos pažymėjimo (-ų) sąlygas

Remdamasi mokslinėmis išvadomis dėl amitriptilino ir perfenazino derinio, *CMD(h)* laikosi nuomonės, kad vaistinio (-ių) preparato (-ų), kurio (-ių) sudėtyje yra amitriptilino ir perfenazino derinio, naudos ir rizikos santykis yra nepakitęs su sąlyga, kad bus padaryti pasiūlyti vaistinio preparato informacinių dokumentų pakeitimai.

CMD(h) nariai sutaria, kad vaistinių preparatų, kurie buvo vertinami šios bendros *PASP* vertinimo procedūros metu, registracijos pažymėjimo (-ų) sąlygas reikia keisti. Kadangi šiuo metu ES yra registruota daugiau vaistinių preparatų, kurių sudėtyje yra amitriptilino ir perfenazino derinio, arba ateityje ES bus prašoma registruoti tokių vaistinių preparatų, todėl *CMD(h)* rekomenduoja, kad suinteresuotos valstybės narės bei pareiškėjai ar registruotojai tinkamai atsižvelgtų į šį *CMD(h)* sutarimą.

II priedas

**Vadovaujantis nacionalinėmis procedūromis registruoto (-ų) vaistinio (-ių) preparato (-ų)
informacinių dokumentų pakeitimai**

Pakeitimai, kuriuos reikia įtraukti į atitinkamus vaistinio preparato informacinių dokumentų skyrius (naujas tekstas **pabrauktas ir paryškintas**, ištrintas tekstas – ~~perbrauktas~~)

Sąveika su duloksetinu

➤ Adelco

Preparato charakteristikų santrauka

4.5 skyrius

Duloksetinas: amitriptiliną vartojant kartu su duloksetinu, gali padidėti serotonerginis aktyvumas.

Pakuotės lapelis

2 skyrius

Amitriptiliną vartojant kartu su duloksetinu, gali padidėti serotonerginis aktyvumas.

➤ Mutabon

Preparato charakteristikų santrauka

4.5 skyrius

.....

Citochromo P450 2D6 metabolizuojami vaistiniai preparatai

.....

Be to, kai kurie vaistiniai preparatai slopina šio izofermento aktyvumą, todėl vidutinio stiprumo metabolizuotojai pradeda veikti taip pat, kaip silpnesni metabolizuotojai. Asmenims, kurių būklė vartojant tam tikrą triciklio antidepresanto (TCA) dozę stabilizavosi, tuo pat metu taikant gydymą tokiais izofermento aktyvumą slopinančiais vaistiniais preparatais, gali pasireikšti stiprus toksinis poveikis. Prie vaistinių preparatų, kurie slopina citochromą P450 2D6, priskiriami keli vaistiniai preparatai, kurių nemetabolizuoja šis fermentas (chinidinas, cimetidinas), ir daugelis kitų vaistinių preparatų, kurie yra P450 2D6 substratai (daugelis kitų antidepresantų, fenotiazinai ir 1C tipo vaistiniai preparatai nuo širdies ritmo sutrikimų propafenonas ir flekainidas). Visi selektyvieji serotonino reabsorbcijos inhibitoriai (SSRI), kaip antai fluoksetinas, sertralinas ir paroksetinas, slopina P450 2D6, **ir vidutinio stiprumo reabsorbcijos inhibitoriai (serotonino-norepinefrino reabsorbcijos inhibitoriai, SNRI), kaip duloksetinas**, nors slopinamojo poveikio stiprumas gali skirtis. Su klinikiniais aspektais susijusių problemų, kurias gali lemti triciklių antidepresantų, selektyviųjų serotonino reabsorbcijos inhibitorių **ir duloksetino (SNRI)** sąveika, rizika priklauso nuo konkretaus SSRI sukeliama slopinamojo poveikio stiprumo ir nuo to SSRI bei **duloksetino** farmakokinetikos. Vis dėlto, pacientui skiriant TCA ir bet kurio SSRI **arba duloksetino (SNRI)** derinį, reikia imtis atitinkamų atsargumo priemonių, net jei tik pereinama nuo gydymo vienos klasės vaistiniais preparatais prie kitos. Ypač svarbu užtikrinti, kad prieš pradėdamas gydymą tricikliais antidepresantais pacientas, prieš tai nutraukęs gydymą fluoksetinu, padarytų pakankamai ilgą pertrauką, nes jo aktyviojo pradinio metabolito pusinės eliminacijos trukmė yra didelė (gali prireikti ne mažiau kaip 5 savaites).

Pakuotės lapelis

- **2 skyrius**

Kiti vaistai ir amitriptilino ir perfenazino derinys

Kai kurie vaistai gali turėti įtakos kitų vaistų veikimui ir kartais tai gali sukelti sunkų šalutinį poveikį. Pasakykite gydytojui arba vaistininkui, jeigu vartojate arba neseniai vartojote kitų vaistų, pvz.:

- antidepresantų (pvz., SSRI (fluoksetino, propafenono ir flekainido), **SNRI (duloksetino)**).

Vaikų intoksikacija

➤ Adelco

Preparato charakteristikų santrauka

4.9 skyrius

Simptomai:

Vaikams amitriptilino perdozavimas gali turėti sunkių pasekmių. Vaikams yra ypač didelė komos, kardiotoksiškumo, kvėpavimo slopinimo, traukulių, hiponatremijos, letargijos, sinusinės tachikardijos, mieguistumo, pykinimo, vėmimo ir hiperglikemijos rizika.

Pakuotės lapelis

3 skyrius

Perdozavimo gydymas

...

Vaikams amitriptilino perdozavimas gali turėti sunkių pasekmių. Vaikams yra ypač didelė komos, širdies simptomų, pasunkėjusio kvėpavimo, traukulių, sumažėjusių natrio kiekio kraujyje, letargijos, mieguistumo, pykinimo, vėmimo ir padidėjusio cukraus kiekio kraujyje rizika.

➤ Mutabon

Preparato charakteristikų santrauka

4.9 skyrius

Vaikų populiacija: Gydant vaistinio preparato perdozavusius vaikus ir suaugusiuosius, taikomi panašūs principai. Gydytojui primygtinai rekomenduojama susisiekti su vietos apsinuodijimų kontrolės centru dėl vaikams taikytino konkretaus gydymo būdo. Nors Mutapon Mite nėra skirtas vaikams, vaikai gali atsitiktinai praryti vaistinio preparato.

Vaikams amitriptilino perdozavimas gali turėti rimtų pasekmių. Vaikams kyla ypač didelė komos, širdies simptomų, pasunkėjusio kvėpavimo, traukulių, sumažėjusių natrio kiekio kraujyje, letargijos, mieguistumo, pykinimo, vėmimo ir padidėjusio cukraus kiekio kraujyje rizika.

Pakuotės lapelis

3 skyrius

Vaikams amitriptilino perdozavimas gali turėti rimtų pasekmių. Vaikams kyla ypač didelė komos, širdies simptomų, pasunkėjusio kvėpavimo, traukulių, sumažėjusių natrio kiekio kraujyje, letargijos, mieguistumo, pykinimo, vėmimo ir padidėjusio cukraus kiekio kraujyje rizika.

Brugada sindromas

➤ Adelco

Preparato charakteristikų santrauka

4.9 skyrius

Simptomai:

...

Prie tokių reiškinių priskiriami ekstrapiramidiniai simptomai, progresuojantis centrinės nervų sistemos slopinimas, nuo mieguistumo iki letargijos arba komos su refleksų susilpnėjimu, dispnėja, sumišimas, gebėjimo sutelkti dėmesį sutrikimai, trumpalaikės vaizdinės haliucinacijos, ažitacija, hiperaktyvūs refleksai, nemalonūs pojūčiai, mieguistumas, raumenų sąstingis, vėmimas, hipotermija, hiperpireksija, širdies ir kraujagyslių sistemos simptomai, pvz., aritmija (QRS komplekso trukmės pailgėjimas, skilvelinė tachiaritmija), elektrokardiogramos rodiklių nukrypimai nuo normos, sunki hipotenzija, širdies nepakankamumas, metabolinė acidozė, hipokalemija, hiponatremija, traukuliai (spazmai), akies raumenų parėzė. **Vykdam stebėjimą po vaistinio preparato pateikimo rinkai ir moksliniuose straipsniuose nustatyta su amitriptilino perdozavimo susijusių Brugada sindromą atskleidžiančių ir Brugada sindromui būdingų EKG požymių atvejų.**

➤ Mutabon

Preparato charakteristikų santrauka

4.9 skyrius

Simptomai:

...

Klinikiniai triciklių antidepresantų perdozavimo požymiai yra širdies aritmija, sunki hipotenzija, traukuliai ir CNS slopinimas, įskaitant komą. EKG rodiklių pokyčiai, ypač susiję su QRS komplekso ašimi ar gyliu, yra kliniškai svarbūs triciklių antidepresantų toksiškumo požymiai. **Vykdam stebėjimą po vaistinio preparato pateikimo rinkai ir moksliniuose straipsniuose nustatyta su amitriptilino perdozavimo susijusių Brugada sindromą atskleidžiančių ir Brugada sindromui būdingų EKG požymių atvejų.** Taip pat perdozavimas gali pasireikšti šiais požymiais: sumišimu, gebėjimo sutelkti dėmesį trūkumu, laikinomis vaizdinėmis haliucinacijomis, vyzdžių išsiplėtimu, ažitacija, hiperaktyviais refleksais, stuporu, mieguistumu, raumenų stinguliu, vėmimu, hipotermija, hiperpireksija arba bet kuriais iš simptomų, kurie nurodyti kaip nepageidaujami reiškiniai.

III priedas

Šio sutarimo įgyvendinimo tvarkaraštis

Šio sutarimo įgyvendinimo tvarkaraštis

Sutarimo priėmimas <i>CMD(h)</i>	2021 m. rugsėjo <i>CMD(h)</i> posėdis
Sutarimo priedų vertimų perdavimas nacionalinėms kompetentingoms institucijoms	2021 m. lapkričio 5 d.
Sutarimo įgyvendinimas valstybėse narėse (registruotojas pateikia paraišką keisti registracijos pažymėjimo sąlygas)	2022 m. sausio 4 d.