

I pielikums

Zinātniskie secinājumi un reģistrācijas nosacījumu izmaiņu pamatojums

Zinātniskie secinājumi

Ņemot vērā Farmakovigilances riska vērtēšanas komitejas (Pharmacovigilance Risk Assessment Committee — PRAC) novērtējuma ziņojumu par amitriptilīnu, amitriptilīnu / amitriptilīna N-oksīdu, amitriptilīna N-oksīdu periodiski atjaunojamiem drošuma ziņojumiem (PADZ), zinātniskie secinājumi ir šādi.

Jaunākajā retrospektīvajā pētījumā par hiponatriēmiju, kurā piedalījās 250 pacienti (66% pediatriiskajā grupā), un kuru veica *Paksu et al.* (2014. gadā), visbiežākā patoloģiskā klīniskā atrade un laboratoriskā anomālija bija apziņas izmaiņas un hiponatriēmija. Autori secināja, ka saindēšanās ar amitriptilīnu var būt saistīta ar dzīvībai bīstamām komplikācijām, it īpaši pediatriiskajā vecuma grupā un pacientiem ar hiponatriēmiju, šajā grupā sastopamība bija augstāka. Pamatojoties uz šo pārskatu, amitriptilīna lomu ziņotajos gadījumos, novērtējumu un piedāvāto formulējumu, ko sniedza daži reģistrācijas apliecības īpašnieki, PRAC uzskata, ka ir nepieciešams atjaunināt zāļu apraksta 4.9. apakšpunktu, lai hiponatriēmiju pievienotu kardioloģiskajiem simptomiem, un sadaļu ar informāciju par pārdozēšanu bērniem.

Halucinācijas ir zināma amitriptilīna blakusparādība un ir norādīta zāļu aprakstā. Tomēr halucinācijas ir norādītas tikai kā blakusparādība, kas ir "saistīta ar šizofrēnijas pacientiem". Pamatojoties uz datiem, kas sniegti šajā procedūrā, šķiet, ka **ziņojumos par halucinācijām** nav konsekvences, lai tās saistītu tikai ar šizofrēnijas pacientiem. Turklāt tiek ziņots par visa veida halucinācijām – gan redzes, gan dzirdes, gan jaukta veida halucinācijām. Tāpēc zāļu informācija ir jāatjaunina, lai tiktu iekļautas halucinācijas, taču ne tikai saistībā ar šizofrēnijas pacientiem.

Pētījuma rezultāti, kas ietverti *Stefan Unterecker et al.* rakstā, liecina par ļoti būtisku mijiedarbību starp amitriptilīnu/nortriptilīnu un valproiskābi, kas izraisa amitriptilīna/nortriptilīna **līmeņa paaugstināšanos serumā**. Turklāt šī mijiedarbība jau ir pieminēta Stoklija **rokasgrāmatā** Zāļu mijiedarbība (*Stockley's Drug Interactions*) un dažu valproiskābi saturošu zāļu (piem., Depakine) **produkta informācijā**. Pamatojoties uz iepriekš minēto amitriptilīnu saturošo zāļu **produkta informācija** ir jāatjaunina, lai tiktu ietverta amitriptilīna un valproiskābes mijiedarbība.

Humāno zāļu savstarpējās atzišanas un decentralizēto procedūru koordinācijas grupa (*Coordination Group for Mutual Recognition and Decentralised Procedures-Human — CMDh*) piekrīt PRAC zinātniskajiem secinājumiem.

Reģistrācijas nosacījumu izmaiņu pamatojums

Pamatojoties uz zinātniskajiem secinājumiem par amitriptilīnu, amitriptilīnu / amitriptilīna N-oksīdu, amitriptilīna N-oksīdu, *CMDh* uzskata, ka ieguvuma un riska līdzsvars zālēm, kas satur aktīvo(-ās) vielu(-as) amitriptilīnu, amitriptilīnu / amitriptilīna N-oksīdu, amitriptilīna N-oksīdu, ir nemainīgs, ja tiek veiktas ieteiktās izmaiņas zāļu informācijā.

CMDh ir vienojusies par nostāju, ka sakarā ar PADZ vienoto novērtējumu ir jāmaina zāļu reģistrācijas nosacījumi. Tā kā ES pašlaik ir reģistrētas arī citas zāles, kas satur amitriptilīnu, amitriptilīnu / amitriptilīna N-oksīdu, amitriptilīna N-oksīdu, vai tādas tiks reģistrētas nākotnē, *CMDh* iesaka iesaistītajām dalībvalstīm un pieteikuma iesniedzējam/reģistrācijas apliecības īpašniekiem ņemt vērā šo *CMDh* nostāju.

II pielikums

Grozījumi nacionāli reģistrēto zāļu informācijā

Grozījumi, kas jāiekļauj zāļu informācijas attiecīgajos apakšpunktos (jaunais teksts ir **pasvītrots un treknrakstā**, dzēstais teksts ~~pārsvītrots~~)

Zāļu apraksts

- 4.5. apakšpunkts

Nātrijs valproāts un valpromīds var palielināt amitriptilīna koncentrāciju plazmā. Tādēļ ir ieteicama klīniskā novērošana.

- 4.8. apakšpunkts

Šī blakusparādība OSK sadaļā "Psihiskie traucējumi" ar biežumu "Reti", jāgroza šādi:

halucinācijas (~~šizofrēnijas pacientiem~~)

- 4.9. apakšpunkts

Sirds simptomi:

... Metaboliskā acidoze, hipokaliēmija, **hiponatriēmija**

Un sadaļā par pārdozēšanu bērniem:

Bērni ir īpaši uzņēmīgi pret kardiotoxicitāti, ~~un~~ krampjiem un **hiponatriēmiju**.

Lietošanas instrukcija

- 2. punkts

Citas zāles un amitriptilīns

Dažas zāles var ietekmēt citu zāļu darbību un dažreiz tas var izraisīt nopietnas blakusparādības.

Pastāstiet ārstam vai farmaceitam par visām zālēm, kuras lietojat vai pēdējā laikā esat lietojis, piemēram:

Valproiskābe

- 4. punkts

Reti: var skart līdz 1 no 1000 cilvēkiem

- delīrijs (īpaši gados vecākiem pacientiem), halucinācijas (~~īpaši šizofrēnijas pacientiem~~)

III pielikums

Šīs vienošanās ieviešanas grafiks

Šīs vienošanās ieviešanas grafiks

<i>CMDh</i> vienošanās pieņemšana	2018. gada septembra <i>CMDh</i> sanāksme
Vienošānās pielikumu tulkojumu nosūtīšana valstu kompetentajām iestādēm	03/11/2018
Vienošānās ieviešana, ko veic dalībvalstis (reģistrācijas apliecības īpašnieks iesniedz izmaiņu pieteikumu)	02/01/2019