

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 amitriptilīna/perfenazīna periodiski atjaunojamiem drošuma ziņojumiem (PADZ), zinātniskie secinājumi ir šādi.

Ņemot vērā pieejamos datus par mijiedarbību ar duloksetīnu, intoksikāciju bērniem un Brugadas sindromu, *PRAC* uzskata, ka cēloņsakarība (tāpat kā monokomponenta amitriptilīna, amitriptilīna/amitriptilīna oksīda, amitriptilīna oksīda gadījumā) starp amitriptilīnu/perfenazīnu un šiem riskiem ir vismaz pamatoti iespējama. *PRAC* secināja, ka amitriptilīnu/perfenazīnu saturošu zāļu informācijā ir jāveic atbilstoši grozījumi.

CMDh piekrīt *PRAC* zinātniskajiem secinājumiem.

Reģistrācijas nosacījumu izmaiņu pamatojums

Pamatojoties uz zinātniskajiem secinājumiem par amitriptilīnu/perfenazīnu, *CMDh* uzskata, ka ieguvuma un riska līdzsvars zālēm, kas satur amitriptilīnu/perfenazīnu, 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/perfenazīnu, vai tādas tiks reģistrētas nākotnē, *CMDh* iesaka saistītajām 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**)

Mijiedarbība ar duloksetīnu

➤ *Adelco*

Zāļu apraksts

4.5. apakšpunkts

duloksetīns: Iespējami palielināta serotonīnērgiskā aktivitāte, lietojot amitriptilīnu vienlaikus ar duloksetīnu.

Lietošanas instrukcija

2. punkts

Amitriptilīna lietošana vienlaikus ar duloksetīnu var palielināt serotonīnērgisko aktivitāti.

➤ *Mutabon*

Zāļu apraksts

4.5. apakšpunkts

.....

Zāles, ko metabolizē citohroms P450 2D6

.....

Turklāt dažas zāles inhibē šī izoenzīma aktivitāti, tādējādi ievietojot starpposma metabolizētājus vienā līmenī ar vājākiem metabolizētājiem. Individīdiem, kuriem ir stabilitāte pie noteiktas TCA devas, var attīstīties izteikta toksicitāte, ja viņi tiek vienlaikus ārstēti ar kādu no šiem inhibējošiem līdzekļiem. Ir vairākas citohroma P450 2D6 bloķējošās zāles, ko nemetabolizē enzīms (hinidīns, cimetidīns), un daudz citu vielu, kas ir P450 2D6 substrāti (vairāki antidepresanti, fenotiazīni un 1C tipa antiaritmiskie līdzekļi propafenons un flekainīds). Visi selektīvie serotonīna atpakaļsaistīšanas inhibitori (SSAI), piemēram, fluoksetīns, sertralīns un paroksetīns, inhibē P450 2D6, **un vidēji spēcīgi atpakaļsaistīšanas inhibitori (SNRIS), piemēram, duloksetīns**, lai gan radītās inhibīcijas apjoms var atšķirties. Tas, cik lielā mērā mijiedarbība starp TCA, SSAI **un duloksetīnu (SNRI)** var radīt klīniskas problēmas, ir atkarīgs no inhibīcijas līmeņa un konkrētās iesaistītās SSAI un **duloksetīna** farmakokinētikas. Tomēr jāievēro piesardzība, lietojot TCA un jebkura SSAI **vai duloksetīna (SNRI)** kombināciju, pat, pārejot no vienas zāļu klases uz citu. Īpaši svarīgi ir nodrošināt atbilstošu intervālu pirms terapijas uzsākšanas ar TCA pacientam, kurš iepriekš ir pārtraucis fluoksetīna lietošanu: tas ir saistīts ar aktīvā sākotnējā metabolīta garo pussabrukšanas periodu (var būt nepieciešams vismaz 5 nedēļu periods).

Lietošanas instrukcija

• 2. punkts

Citas zāles un amitriptilīns/perfenazīns

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:

- antidepresanti (piemēram, SSAI (fluoksetīns, propafenons un flekainīds), **SNRI(duloksetīns)**).

Bērnu intoksikācija

➤ Adelco

Zāļu apraksts

4.9. apakšpunkts

Simptomi

Amitriptilīna pārdozēšana bērniem var radīt nopietnas sekas. Bērni ir īpaši uzņēmīgi pret komu, kardiotoksicitāti, elpošanas nomākumu, krampjiem, hiponatriēmiju, letarģiju, sinusa tahikardiju, miegainību, sliktu dūšu, vemšanu un hiperglikēmiju.

Lietošanas instrukcija

3. punkts

Pārdozēšanas ārstēšana

...

Amitriptilīna pārdozēšana bērniem var radīt nopietnas sekas. Bērni ir īpaši uzņēmīgi pret komu, sirds simptomiem, apgrūtinātu elpošanu, krampjiem, zemu nātrijs līmeni asinīs, letarģiju, miegainību, sliktu dūšu, vemšanu un augstu cukura līmeni asinīs.

➤ Mutabon

Zāļu apraksts

4.9. apakšpunkts

Pediatriskā populācija — Līdzīgi principi ir pieņemti attiecībā uz bērnu un pieaugušo pārdozēšanas ārstēšanu. Ārstam ir ļoti ieteicams sazināties ar vietējo toksikoloģijas centru par specifisku ārstēšanu bērniem. Lai gan *Mutabon Mite* nav indicēts lietošanai bērniem, iespējama nejauša norīšana.

Amitriptilīna pārdozēšana bērniem var radīt nopietnas sekas. Bērni ir īpaši uzņēmīgi pret komu, sirds simptomiem, apgrūtinātu elpošanu, krampjiem, zemu nātrijs līmeni asinīs, letarģiju, miegainību, sliktu dūšu, vemšanu un augstu cukura līmeni asinīs.

Lietošanas instrukcija

3. punkts

Amitriptilīna pārdozēšana bērniem var radīt nopietnas sekas. Bērni ir īpaši uzņēmīgi pret komu, sirds simptomiem, apgrūtinātu elpošanu, krampjiem, zemu nātrijs līmeni asinīs, letarģiju, miegainību, sliktu dūšu, vemšanu un augstu cukura līmeni asinīs.

Brugadas sindroms

➤ *Adelco*

Zāļu apraksts

4.9. apakšpunkts

Simptomi

...

Šādas blakusparādības ir ekstrapiramidālie simptomi, progresējoša centrālās nervu sistēmas supresija, no miegainības līdz letarģijai vai koma ar refleksu zudumu, dispnoja, apjukums, koncentrēšanās traucējumi, pārejošas redzes halucinācijas, uzbudinājums, hiperaktīvi refleksi, diskomforts, miegainība, muskuļu stīvums, vemšana, hipotermija, hiperpireksija, kardiovaskulāri simptomi, piemēram: aritmijas (QRS kompleksa pagarināšanās, ventrikulāras tahiaritmijas), elektrokardiogrammas patoloģijas, smaga hipotensija, sirds mazspēja, metaboliskā acidoze, hipokaliēmija, hiponatriēmija, konvulsijas/spazmas, okulomotorā parēze. **Pēcreģistrācijas uzraudzības un literatūras datos saistībā ar amitriptilīna pārdozēšanu ir ziņots par Brugadas sindroma gadījumiem un Brugadas sindroma EKG modeļiem (BEP).**

➤ *Mutabon*

Zāļu apraksts

4.9. apakšpunkts

Simptomi:

...

Triciklisko antidepresantu pārdozēšanas klīniskās izpausmes ir šādas: sirds aritmijas, smaga hipotensija, konvulsijas un CNS nomākums, tostarp koma. EKG izmaiņas, īpaši saistībā ar QRS asi vai dziļumu, ir klīniski nozīmīgi triciklisko antidepresantu toksicitātes rādītāji. **Pēcreģistrācijas uzraudzības un literatūras datos saistībā ar amitriptilīna pārdozēšanu ir ziņots par Brugadas sindroma gadījumiem un Brugadas sindroma EKG modeļiem (BEP).** Citas pārdozēšanas pazīmes var būt apjukums, koncentrēšanās deficīts, pārejošas redzes halucinācijas, zīlīšu paplašināšanās, uzbudinājums, hiperaktīvi refleksi, stupors, miegainība, muskuļu stīvums, vemšana, hipotermija, hiperpireksija vai jebkurš no simptomiem, kas uzskaitīti kā blakusparādības.

III pielikums

Šis vienošanās ieviešanas grafiks

Šīs vienošanās ieviešanas grafiks

<i>CMDh</i> vienošanās pieņemšana:	2021. gada septembra <i>CMDh</i> sanāksme
Vienošānās pielikumu tulkojumu nosūtīšana valstu kompetentajām iestādēm	2021. gada 5. novembris
Vienošānās ieviešana, ko veic dalībvalstis (reģistrācijas apliecības īpašnieks iesniedz izmaiņu pieteikumu):	2022. gada 4. janvāris