

Bilag I

**Videnskabelige konklusioner og begrundelser for ændring af betingelserne
for markedsføringstilladelsen / -tilladelserne**

Videnskabelige konklusioner

Under hensyntagen til PRAC's vurderingsrapport om PSUR'en/PSUR'erne for amitriptylin, amitriptylin/amitriptylinoxid, amitriptylinoxid, er CMDh nået frem til følgende videnskabelige konklusioner:

For så vidt angår hyponatriæmi, var de mest almindelige patologiske kliniske fund og laboratorieabnormiteter i et nyligt retrospektivt studie med 250 patienter (66 % i den pædiatriske gruppe) af Paksu et al. (2014) bevidsthedsændringer og hyponatriæmi. Forfatterne konkluderede, at amitriptylinforgiftning kan forbindes med livstruende komplikationer, særligt i den pædiatriske aldersgruppe og hos patienter med hyponatriæmi, hvor forekomsten var højere. På baggrund af denne gennemgang, amitriptylins rolle i de rapporterede tilfælde, vurderingen og den foreslåede formulering fra visse indehavere af markedsføringstilladelser, finder PRAC det nødvendigt at opdatere pkt. 4.9 i produktresuméet for at tilføje hyponatriæmi til hjertesymptomer og til afsnittet med information om overdosis hos børn.

Hallucinationer er en kendt bivirkning ved amitriptylin, og er anført i produktresuméet. Hallucinationer er imidlertid kun anført som "forbundet med patienter med skizofreni". Baseret på data fra den nuværende procedure synes der ikke at være et konsistent mønster, der gør at de rapporterede hallucinationer kun kan forbindes med skizofrene patienter. Derudover rapporteres alle former for hallucinationer, visuelle, auditive og blandede typer. Derfor bør produktinformationen opdateres til at omfatte hallucinationer, men ikke kun forbundet med patienter med skizofreni.

Fundene i den undersøgelse, der er beskrevet i artiklen af Stefan Unterecker et al., tyder på en klinisk yderst relevant interaktion mellem amitriptylin/nortriptylin og valproinsyre, der fører til en øgning af serumniveauer af amitriptylin og nortriptylin. Derudover er denne interaktion allerede nævnt i Stockleys lægemiddelinteraktioner, og produktinformationen til visse valproinsyreholdige lægemidler (f.eks. Depakine). På basis af ovenstående bør produktinformationen til amitriptylinindeholdende lægemidler opdateres til at omfatte interaktionen mellem amitriptylin og valproinsyre.

CMDh tilslutter sig PRAC's videnskabelige konklusioner.

Begrundelser for ændring af betingelserne for markedsføringstilladelsen / -tilladelserne

På baggrund af de videnskabelige konklusioner for amitriptylin, amitriptylin/amitriptylinoxid, amitriptylinoxid er CMDh af den opfattelse, at benefit/risk-forholdet for det lægemiddel/de lægemidler, der indeholder amitriptylin, amitriptylin/amitriptylinoxid, amitriptylinoxid, forbliver uændret under forudsætning af, at de foreslåede ændringer indføres i produktinformationen.

CMDh er nået frem til, at markedsføringstilladelsen/-tilladelserne omfattet af denne PSUR-vurdering bør ændres. I det omfang andre lægemidler indeholdende amitriptylin, amitriptylin/amitriptylinoxid, amitriptylinoxid allerede er godkendt eller søges godkendt i EU, anbefaler CMDh, at de relevante medlemsstater og ansøger/indehaver af markedsføringstilladelsen/-tilladelserne tager behørigt hensyn til CMDh's indstilling.

Bilag II

**Ændringer i produktinformationen for det/de nationalt godkendte
lægemiddel/lægemidler**

Ændringer, der skal indføres i de relevante punkter i produktresumeeet (ny tekst med **understregning og fed skrift**, slettet tekst med gennemstregning)

Produktresumé

- Punkt 4.5

Plasmakoncentrationen af amitriptylin kan øges med natriumvalproat og valpromid. Klinisk overvågning anbefales derfor.

- Punkt 4.8

Følgende bivirkninger under systemorganklassen "Psykiske forstyrrelser" med hyppigheden sjælden bør ændres som følger:

hallucination (~~hos skizofrene patienter~~)

- Punkt 4.9

Hjertesymptomer:

... metabolisk acidose, hypokaliæmi, **hyponatriæmi**

Og i afsnittet om overdosis hos børn:

Børn er særligt følsomme for kardiotoxicitet, ~~og~~ krampeanfald og **hyponatriæmi**.

Indlægsseddel

- Afsnit 2

Andre lægemidler og Amitriptylin

Nogle lægemidler kan påvirke andre lægemidlers virkning, hvilket undertiden kan forårsage alvorlige bivirkninger.

Fortæl altid lægen eller apotekspersonalet, hvis du tager anden medicin eller har gjort det for nylig, såsom:

Valproinsyre

- Afsnit 4

Sjælden: kan forekomme hos op til 1 ud af 1.000 personer

- delirium (særligt hos ældre patienter), hallucinationer (~~særligt hos patienter med skizofreni~~),

Bilag III

Tidsplan for implementering af denne indstilling

Tidsplan for implementering af denne indstilling

Vedtagelse af CMDh's indstilling:	CMDh-møde september 2018
Oversættelser af bilagene for indstillingen fremsendes til de relevante nationale myndigheder:	03/11/2018
Indstillingen implementeres i medlemsstaterne (indehaveren af markedsføringstilladelsen indsender variationsansøgning):	02/01/2019