

Anhang I

**Wissenschaftliche Schlussfolgerungen und Gründe für die Änderung der
Bedingungen der Genehmigung(en) für das Inverkehrbringen**

Wissenschaftliche Schlussfolgerungen

Unter Berücksichtigung des PRAC-Bewertungsberichts zum PSUR/zu den PSURs für Amitriptylin, Amitriptylin/Amitriptylinoxid, Amitriptylinoxid wurden folgende wissenschaftlichen Schlussfolgerungen gezogen:

In einer kürzlich durchgeführten retrospektiven Studie mit 250 Patienten (66% in der pädiatrischen Gruppe) von Pakso et al. (2014) waren Veränderungen des Bewusstseinszustandes und Hyponatriämie die häufigsten pathologischen klinischen Befunde und Laborwertveränderungen. Die Autoren gelangten zu dem Schluss, dass eine Amitriptylin-Intoxikation mit lebensbedrohlichen Komplikationen einhergehen kann, insbesondere bei pädiatrischen Patienten und bei Patienten mit Hyponatriämie, bei denen die Inzidenz höher war. Basierend auf dieser Überprüfung, der Rolle von Amitriptylin in den gemeldeten Fällen, der Bewertung und dem vorgeschlagenen Wortlaut einiger Zulassungsinhaber hält der PRAC eine Aktualisierung in Abschnitt 4.9 der Zusammenfassung der Merkmale des Arzneimittels für notwendig, um Hyponatriämie unter kardialen Symptomen und in dem Abschnitt mit Informationen zu Überdosierung bei Kindern hinzuzufügen.

Halluzinationen sind eine bekannte unerwünschte Reaktion auf Amitriptylin und in der Zusammenfassung der Merkmale des Arzneimittels gelistet, allerdings lediglich als „bei Menschen mit Schizophrenie“ auftretend. Auf der Grundlage der im aktuellen Verfahren vorgelegten Daten scheint es, dass es bei den gemeldeten Halluzinationen kein einheitliches Muster gibt, aufgrund dessen sie nur bei Menschen mit Schizophrenie in Verbindung gebracht werden könnten. Darüber hinaus wurde über alle Arten von Halluzinationen, optische, akustische und gemischter Art, berichtet. Die Produktinformation sollte daher aktualisiert werden, um Halluzinationen zu ergänzen, jedoch nicht mit alleinigem Bezug auf Menschen mit Schizophrenie.

Die Ergebnisse der Studie in dem Artikel von Stefan Unterecker et al. lassen auf eine klinisch hoch relevante Wechselwirkung zwischen Amitriptylin/Nortriptylin und Valproinsäure schließen, die zu einem Anstieg des Amitriptylin/Nortriptylin-Serumspiegels führt. Diese Wechselwirkung ist außerdem bereits in „Stockley's Drug Interactions“ und in den Produktinformationen einiger Valproinsäure enthaltender Arzneimittel (z. B. Depakine) genannt. Basierend auf dem oben genannten sollten die Produktinformationen für Amitriptylin enthaltende Arzneimittel aktualisiert werden, um die Wechselwirkung zwischen Amitriptylin und Valproinsäure zu ergänzen.

Die CMDh stimmt den wissenschaftlichen Schlussfolgerungen des PRAC zu.

Gründe für die Änderung der Bedingungen der Genehmigung(en) für das Inverkehrbringen

Die CMDh ist auf der Grundlage der wissenschaftlichen Schlussfolgerungen für Amitriptylin, Amitriptylin/Amitriptylinoxid, Amitriptylinoxid der Auffassung, dass das Nutzen-Risiko-Verhältnis des Arzneimittels/der Arzneimittel, das/die Amitriptylin, Amitriptylin/Amitriptylinoxid, Amitriptylinoxid enthält/enthalten, vorbehaltlich der vorgeschlagenen Änderungen der Produktinformationen, unverändert ist.

Die CMDh nimmt die Position ein, dass die Genehmigung(en) für das Inverkehrbringen der Arzneimittel, die Gegenstand dieses PSUR-Bewertungsverfahrens (PSUSA) sind, geändert werden soll(en). Sofern weitere Arzneimittel, die Amitriptylin, Amitriptylin/Amitriptylinoxid, Amitriptylinoxid enthalten, derzeit in der EU zugelassen sind oder künftigen Zulassungsverfahren in der EU unterliegen, empfiehlt die CMDh diese Genehmigungen für das Inverkehrbringen entsprechend zu ändern.

Anhang II

Änderungen der Produktinformation des / der national zugelassenen Arzneimittel(s)

In die entsprechenden Abschnitte der Produktinformation aufzunehmende Änderungen
(neuer Text ist unterstrichen und fett, gelöschter Text ist ~~durchgestrichen~~)

Zusammenfassung der Merkmale des Arzneimittels

- Abschnitt 4.5

Es kann zu einer Erhöhung der Konzentrationen von Amitriptylin im Plasma durch Natriumvalproat und Valpromid kommen. Daher wird eine klinische Überwachung empfohlen.

- Abschnitt 4.8

Die folgende selten auftretende Nebenwirkung unter der Systemorganklasse „Psychiatrische Erkrankungen“ sollte wie folgt geändert werden:

Halluzination (~~bei Menschen mit Schizophrenie~~)

- Abschnitt 4.9

Kardiale Symptome:

... Metabolische Azidose, Hypokaliämie, **Hyponatriämie**

Und in dem Teil zu Überdosierung bei Kindern:

Kinder sind besonders anfällig für Kardiotoxizität, ~~und~~ Krampfanfälle und **Hyponatriämie**.

Packungsbeilage

- Abschnitt 2

Einnahme von Amitriptylin zusammen mit anderen Arzneimitteln

Manche Arzneimittel können die Wirkung anderer Arzneimittel beeinflussen, und das kann bisweilen schwerwiegende Nebenwirkungen hervorrufen.

Informieren Sie Ihren Arzt oder Apotheker, wenn Sie andere Arzneimittel einnehmen oder kürzlich eingenommen haben, z. B.:

Valproinsäure

- Abschnitt 4

Selten: kann bis zu 1 von 1.000 Behandelten betreffen

- Delirium (insbesondere bei älteren Menschen), Halluzinationen (~~insbesondere bei Menschen mit Schizophrenie~~),

Anhang III

Zeitplan für die Umsetzung dieser Stellungnahme

Zeitplan für die Umsetzung dieser Stellungnahme

Annahme der Stellungnahme der CMDh:	Sitzung der CMDh im September 2018
Übermittlung der Übersetzungen der Anhänge der Stellungnahme an die zuständigen nationalen Behörden:	03. November 2018
Umsetzung der Stellungnahme durch die Mitgliedstaaten (Einreichung der Änderung durch den Inhaber der Genehmigung für das Inverkehrbringen):	02. Januar 2019