

Παράρτημα Ι

**Επιστημονικά πορίσματα και λόγοι για την τροποποίηση των όρων
αδειας(-ών) κυκλοφορίας**

Επιστημονικά πορίσματα

Λαμβάνοντας υπόψη την έκθεση αξιολόγησης της Επιτροπής Φαρμακοεπαγρύπνησης-Αξιολόγησης Κινδύνου (PRAC) σχετικά με την (τις) Έκθεση(-εις) Περιοδικής Παρακολούθησης της Ασφάλειας (ΕΠΠΑ) για την (τις) αμιτριπτυλίνη, αμιτρυπτιλίνη/οξείδιο αμιτριπτυλίνης, οξείδιο αμιτριπτυλίνης, τα επιστημονικά πορίσματα είναι τα εξής:

Σε ό,τι αφορά την υπονατριαιμία, σε μια πρόσφατη αναδρομική μελέτη των Paksu et al. (2014) στην οποία συμμετείχαν 250 ασθενείς (66% στην παιδιατρική ομάδα), το πιο συχνό παθολογικό κλινικό εύρημα και εργαστηριακή ανωμαλία ήταν η αλλοιωμένη συνειδησιακή κατάσταση και η υπονατριαιμία. Οι συγγραφείς συμπέραναν ότι η δηλητηρίαση με αμιτριπτυλίνη ενδέχεται να συσχετίζεται με απειλητικές για τη ζωή επιπλοκές, ιδιαίτερα στην παιδιατρική ηλικιακή ομάδα και σε ασθενείς με υπονατριαιμία, ομάδα στην οποία η επίπτωση ήταν υψηλότερη. Με βάση αυτή την ανασκόπηση, τον ρόλο της αμιτριπτυλίνης στις αναφερθείσες περιπτώσεις, την αξιολόγηση και την προτεινόμενη διατύπωση που παρασχέθηκε από μερικούς από τους ΚΑΚ, η PRAC θεωρεί αναγκαία μια επικαιροποίηση της παραγράφου 4.9 της ΠΧΠ, ώστε να προστεθεί η υπονατριαιμία στα καρδιολογικά συμπτώματα και στην παράγραφο με πληροφορίες σχετικά με την υπερδοσολογία σε παιδιά.

Οι ψευδαισθήσεις είναι γνωστή ανεπιθύμητη ενέργεια με την αμιτριπτυλίνη και παρατίθενται στην ΠΧΠ. Ωστόσο, οι ψευδαισθήσεις παρατίθενται μόνο ως «συνδεδεμένες με ασθενείς με σχιζοφρένεια». Με βάση τα δεδομένα που παρέχονται στην τρέχουσα διαδικασία, φαίνεται ότι δεν υπάρχει ένα συνεπές σχήμα αναφερόμενων ψευδαισθήσεων που συνδέεται μόνο με ασθενείς με σχιζοφρένεια. Επιπλέον, αναφέρονται όλοι οι τύποι ψευδαισθήσεων, δηλαδή οπτικές, ακουστικές και μεικτού τύπου. Συνεπώς, οι πληροφορίες προϊόντος θα πρέπει να επικαιροποιηθούν, ώστε να περιλαμβάνουν τις ψευδαισθήσεις, αλλά όχι μόνο όσες συνδέονται με ασθενείς με σχιζοφρένεια.

Τα ευρήματα της μελέτης στο άρθρο των Stefan Unterecker et al. υποδεικνύουν μια κλινικά ισχυρά συναφή αλληλεπίδραση μεταξύ της αμιτριπτυλίνης/νοτριπτιλίνης και του βαλπροϊκού οξέος, η οποία επιφέρει αύξηση των επιπέδων αμιτριπτυλίνης/νοτριπτιλίνης στον ορό. Επιπλέον, αυτή η αλληλεπίδραση αναφέρεται ήδη στο βιβλίο «Stockley's Drug Interactions» και στις πληροφορίες προϊόντος μερικών φαρμακευτικών προϊόντων που περιέχουν βαλπροϊκό οξύ (π.χ. Depakine). Με βάση τα παραπάνω, οι πληροφορίες προϊόντος των φαρμακευτικών προϊόντων που περιέχουν αμιτριπτυλίνη θα πρέπει να επικαιροποιηθούν, προκειμένου να συμπεριληφθεί η αλληλεπίδραση μεταξύ της αμιτριπτυλίνης και του βαλπροϊκού οξέος.

Η CMDh συμφωνεί με τα επιστημονικά πορίσματα της PRAC.

Λόγοι για την τροποποίηση των όρων άδειας(-ών) κυκλοφορίας

Με βάση τα επιστημονικά πορίσματα για την αμιτριπτυλίνη, την αμιτρυπτιλίνη/οξείδιο αμιτριπτυλίνης, το οξείδιο αμιτριπτυλίνης, η CMDh έκρινε ότι η σχέση οφέλους-κινδύνου του (των) φαρμακευτικού(-ών) προϊόντος(-ων) που περιέχει(-ουν) αμιτριπτυλίνη, αμιτρυπτιλίνη/οξείδιο αμιτριπτυλίνης, οξείδιο αμιτριπτυλίνης παραμένει αμετάβλητη, υπό την επιφύλαξη των προτεινόμενων αλλαγών στις πληροφορίες του προϊόντος.

Η CMDh καταλήγει στο συμπέρασμα ότι η (οι) άδεια(-ες) κυκλοφορίας των προϊόντων που εμπίπτουν στο πλαίσιο εφαρμογής της παρούσας διαδικασίας αξιολόγησης ΕΠΠΑ πρέπει να τροποποιηθούν. Στον βαθμό που υπάρχουν άλλα φαρμακευτικά προϊόντα που περιέχουν αμιτριπτυλίνη, αμιτρυπτιλίνη/οξείδιο αμιτριπτυλίνης, οξείδιο αμιτριπτυλίνης και διαθέτουν ήδη άδεια κυκλοφορίας στην ΕΕ ή υπόκεινται σε μελλοντικές διαδικασίες έκδοσης άδειας κυκλοφορίας στην ΕΕ, η CMDh συνιστά στα ενδιαφερόμενα

κράτη μέλη και στους αιτούντες/κατόχους αδειών κυκλοφορίας να λάβουν σοβαρά υπόψη τους τη θέση αυτή της CMDh.

Παράρτημα ΙΙ

**Τροποποιήσεις στις πληροφορίες του (των) εθνικά εγκεκριμένου(-ων)
φαρμακευτικού(-ών) προϊόντος(-ων)**

Τροποποιήσεις που πρέπει να συμπεριληφθούν στις αντίστοιχες παραγράφους των πληροφοριών του προϊόντος (νέο κείμενο με υπογράμμιση και έντονη γραφή, διαγεγραμμένο κείμενο με διακριτή διαγραφή)

Περίληψη των Χαρακτηριστικών του Προϊόντος

- Παράγραφος 4.5

Η συγκέντρωση της αμιτριπτυλίνης στο πλάσμα μπορεί να αυξηθεί από το βαλπροϊκό νάτριο και τη βαλπρομίδη. Συνεπώς, συνιστάται κλινική παρακολούθηση.

- Παράγραφος 4.8

Η ακόλουθη ανεπιθύμητη ενέργεια στην ΚΟΣ «Ψυχιατρικές διαταραχές» με συχνότητα σπάνια θα πρέπει να τροποποιηθεί ως εξής:

ψευδαισθήσεις (~~σε ασθενείς με σχιζοφρένεια~~)

- Παράγραφος 4.9

Καρδιολογικά συμπτώματα:

... Μεταβολική οξέωση, υποκαλιαιμία, υπονατριαιμία

Επιπλέον, στο μέρος σχετικά με την υπερδοσολογία σε παιδιά:

Τα παιδιά είναι ιδιαίτερα ευαίσθητα στην καρδιοτοξικότητα, ~~καθώς~~ επιληπτικές κρίσεις και στην υπονατριαιμία.

Φύλλο Οδηγιών Χρήσης

- Παράγραφος 2

Άλλα φάρμακα και αμιτριπτυλίνη

Ορισμένα φάρμακα ενδέχεται να επηρεάσουν τη δράση άλλων φαρμάκων και αυτό μπορεί μερικές φορές να προκαλέσει σοβαρές παρενέργειες.

Ενημερώστε τον γιατρό ή τον φαρμακοποιό σας εάν παίρνετε ή έχετε πρόσφατα πάρει άλλα φάρμακα:

Βαλπροϊκό οξύ

- Παράγραφος 4

Σπάνιες: μπορούν να επηρεάσουν έως και 1 στα 1.000 άτομα

- παραλήρημα (ιδίως σε ηλικιωμένους ασθενείς), ~~ψευδαισθήσεις (ιδίως σε ασθενείς με σχιζοφρένεια)~~,

Παράρτημα ΙΙΙ

Χρονοδιάγραμμα εφαρμογής της παρούσας γνώμης

Χρονοδιάγραμμα εφαρμογής της παρούσας γνώμης

Έγκριση της γνώμης της CMDh:	Συνεδρίαση της CMDh Σεπτέμβριος 2018
Διαβίβαση των μεταφράσεων των παραρτημάτων της γνώμης της CMDh στις Εθνικές Αρμόδιες Αρχές:	03 Νοεμβρίου 2018
Εφαρμογή της γνώμης από τα κράτη μέλη (υποβολή της τροποποίησης από τον Κάτοχο της Άδειας Κυκλοφορίας):	02 Ιανουαρίου 2019