

Anexo I

**Conclusiones científicas y motivos para la modificación de las condiciones
de la(s) autorización(es) de comercialización**

Conclusiones científicas

Teniendo en cuenta lo dispuesto en el Informe de Evaluación del Comité para la Evaluación de Riesgos en Farmacovigilancia (PRAC) sobre los informes periódicos de seguridad (IPS) para amitriptilina, amitriptilina/amitriptilinoxida, amitriptilinoxida, las conclusiones científicas son las siguientes:

En cuanto a hiponatremia, en un estudio retrospectivo reciente con 250 pacientes (66 % en el grupo pediátrico) de Paksu et al. (2014), el hallazgo clínico patológico y la prueba de laboratorio anormal más frecuentes fueron alteración de la conciencia e hiponatremia. Los autores concluyeron que la intoxicación por amitriptilina puede estar asociada con complicaciones potencialmente mortales, en especial en el grupo pediátrico y en pacientes con hiponatremia, en cuyo grupo la incidencia fue mayor. De acuerdo con esta revisión, el papel de la amitriptilina en los casos notificados, la evaluación y la redacción propuesta por algunos de los TAC, el PRAC considera necesaria una actualización de la sección 4.9 del RCP para añadir la hiponatremia en los síntomas cardíacos y en la sección con información sobre la sobredosis en niños.

Las alucinaciones son una reacción adversa conocida de amitriptilina, y se incluye en la FT. Sin embargo, las alucinaciones solo se indican como "relacionadas con pacientes esquizofrénicos". Según los datos proporcionados en el procedimiento actual, parece que no existe un patrón coherente de alucinaciones notificadas que se relacionen solo con pacientes esquizofrénicos. Además, se notifican todo tipo de alucinaciones, visuales, auditivas y mixtas. Por lo tanto, la IP se debe actualizar para incluir alucinaciones, pero no solo en relación con los pacientes esquizofrénicos.

Los hallazgos del estudio en el artículo de Stefan Unterecker et al. sugieren una interacción clínicamente muy relevante entre amitriptilina/nortriptilina y ácido valproico, que da lugar a un aumento de la concentración de amitriptilina/nortriptilina en suero. Además, esta interacción ya se menciona en las Interacciones Farmacológicas de Stockley y en la IP de algunos medicamentos que contienen ácido valproico (p. ej., Depakine). De acuerdo con lo anterior, la IP de los medicamentos que contienen amitriptilina se debe actualizar para incluir la interacción entre la amitriptilina y el ácido valproico.

El CMDh está de acuerdo con las conclusiones científicas del PRAC.

Motivos para la modificación de las condiciones de la(s) autorización(es) de comercialización

De acuerdo con las conclusiones científicas para amitriptilina, amitriptilina/amitriptilinoxida, amitriptilinoxida, el CMDh considera que el balance beneficio-riesgo del medicamento o medicamentos que contiene(n) amitriptilina, amitriptilina/amitriptilinoxida, amitriptilinoxida no se modifica sujeto a los cambios propuestos en la información del producto.

El CMDh concluye que se debe(n) modificar la autorización/las autorizaciones de comercialización de los medicamentos en el ámbito de la evaluación única de este IPS. Por lo que se refiere a otros medicamentos que contienen amitriptilina, amitriptilina/amitriptilinoxida, amitriptilinoxida y que están actualmente autorizados en la UE o vayan a ser objeto de futuros procedimientos de autorización en la UE, el CMDh recomienda que los Estados Miembros concernidos así como el solicitante/titular de la autorización de comercialización tengan en cuenta las consideraciones del CMDh.

Anexo II

**Modificaciones de la información del producto para el(los) medicamento(s)
autorizado(s) por procedimiento nacional**

Modificaciones que se deben incluir en las secciones relevantes de la Información del producto (texto nuevo **subrayado y en negrita**, texto eliminado ~~tachado atravesado con barra~~)

Ficha Técnica o Resumen de las Características del Producto

- Sección 4.5

Valproato de sodio y valpromida pueden aumentar la concentración plasmática de amitriptilina. Por lo tanto, se recomienda realizar un seguimiento clínico.

- Sección 4.8

La siguiente reacción adversa, clasificada en el SOC (por sus siglas en inglés) "Trastornos psiquiátricos" con una frecuencia rara, se debe modificar de la siguiente manera:

alucinación ~~(en pacientes esquizofrénicos)~~

- Sección 4.9

Síntomas cardíacos:

... Acidosis metabólica, hipopotasemia, **hiponatremia**

Y en la parte sobre sobredosis en niños:

Los niños son propensos de manera especial a cardiotoxicidad, y convulsiones e **hiponatremia**.

Prospecto

- Sección 2

Toma de amitriptilina con otros medicamentos

Algunos medicamentos pueden afectar al funcionamiento de otros medicamentos y esto a veces puede causar efectos adversos graves.

Informe a su médico o farmacéutico si está tomando o ha tomado recientemente cualquier otro medicamento, como:

Ácido valproico

- Sección 4

Raros: pueden afectar hasta a 1 de cada 1.000 personas

- delirio (especialmente en pacientes de edad avanzada), alucinaciones ~~(especialmente en pacientes con esquizofrenia)~~,

Anexo III

Calendario para la implementación de este dictamen

Calendario para la implementación de este dictamen

Adopción del dictamen del CMDh:	Reunión del CMDh de septiembre de 2018
Envío a las Autoridades Nacionales Competentes de las traducciones de los anexos del dictamen:	03/11/2018
Implementación del dictamen por los Estados Miembros (presentación de la variación por parte del Titular de la Autorización de Comercialización):	02/01/2019