

Liite I

**Tieteelliset päätelmät ja perusteet myyntiluvan (-lupien) ehtojen
muuttamiselle**

Tieteelliset päätelmät

Ottaen huomioon arviointiraportin, jonka lääketurvallisuuden riskinarviointikomitea (PRAC) on tehnyt amitriptyliiniä, amitriptyliiniä/amitriptyliinioksidia, amitriptyliinioksidia koskevista määräaikaista turvallisuusraporteista (PSUR), tieteelliset päätelmät ovat seuraavat:

Hyponatremiaa koskien Paksun et al. (2014) viimeaikaisessa takautuvassa 250 potilasta (joista 66 % lapsipotilaita) käsittäneessä tutkimuksessa yleisimmät patologiset kliiniset löydökset ja laboratoriopoikkeavuudet olivat muuntunut tajunnantila ja hyponatremia. Tutkimuksen tekijöiden johtopäätös oli, että amitriptyliinimyrkytykseen voi liittyä hengenvaarallisia komplikaatioita, etenkin lapsipotilailla ja hyponatremiapotilailla, joissa ryhmissä esiintyminen oli yleisempää. Perustuen tähän katsaukseen, amitriptyliinin rooliin ilmoitetuissa tapauksissa, arviointiin ja joidenkin myyntiluvan haltijoiden ehdottamaan sanamuotoon PRAC katsoo tarpeelliseksi päivittää valmisteyhteenvedon kohdan 4.9 hyponatremian lisäämiseksi sydänoireisiin sekä lasten yliannostustietoja koskevaan kohtaan.

Hallusinaatiot ovat amitriptyliinin tunnettu haittavaikutus, ja ne mainitaan valmisteyhteenvedossa. Hallusinaatiot mainitaan kuitenkin vain skitsofreniapotilaisiin liittyviksi. Nykyisessä menettelyssä saatujen tietojen perusteella vaikuttaa siltä, että ilmoitetut hallusinaatiot eivät noudata yhdenmukaista vain skitsofreniapotilaisiin liittyvää kaavaa. Lisäksi on ilmoitettu kaikentyyppisiä hallusinaatioita, sekä näköhallusinaatioita, kuulohallusinaatioita että muuntyyppisiä. Näin ollen valmistetiedot pitäisi päivittää sisältämään hallusinaatiot myös muihin kuin skitsofreniapotilaisiin liittyvinä.

Stefan Untereckerin et al. artikkelin tutkimuksen löydökset viittaavat kliinisesti erittäin olennaiseen amitriptyliinin/nortriptyliinin ja valproiinihapon yhteisvaikutukseen, joka johtaa amitriptyliinin/nortriptyliinin seerumitason nousuun. Lisäksi tämä yhteisvaikutus on mainittu jo Stockley's Drug Interactions -hakuteoksessa ja joidenkin valproiinihappoa sisältävien lääkevalmisteiden (esim. Depakine) valmistetiedoissa. Tämän perusteella amitriptyliiniä sisältävien lääkevalmisteiden valmistetiedot pitäisi päivittää sisältämään tämä amitriptyliinin ja valproiinihapon yhteisvaikutus.

Tunnustamis- ja hajautetun menettelyn koordinoitiryhmä (CMDh) on yhtä mieltä PRAC:n tekemien päätelmien kanssa.

Myyntilupien ehtojen muuttamista puoltavat perusteet

Amitriptyliiniä, amitriptyliiniä/amitriptyliinioksidia, amitriptyliinioksidia koskevien tieteellisten päätelmien perusteella CMDh katsoo, että amitriptyliiniä, amitriptyliiniä/amitriptyliinioksidia, amitriptyliinioksidia sisältävien lääkevalmisteiden hyöty-haittatasapaino on muuttumaton, mikäli valmistetietoja muutetaan ehdotetulla tavalla.

CMDh:n kanta on, että tämän yksittäisen määräaikaisten turvallisuuskatsauksen piiriin kuuluvien lääkevalmisteiden myyntilupia on muutettava. Siltä osin kuin EU:ssa on tällä hetkellä hyväksytty muitakin amitriptyliiniä, amitriptyliiniä/amitriptyliinioksidia, amitriptyliinioksidia sisältäviä lääkevalmisteita tai jos niitä käsitellään tulevaisuuden hyväksymismenettelyissä EU:ssa, CMDh suosittelee jäsenmaita/hakijaa/ myyntiluvan haltijoita ottamaan tämän CMDh:n linjauksen asianmukaisesti huomioon.

Liite II

Kansallisesti hyväksytyjen lääkkeiden valmistetietoja koskevat muutokset

Valmistetietojen asianmukaisiin kohtiin tehtävät muutokset (uusi teksti on alleviivattu ja lihavoitu, poistettu teksti on ~~yliviivattu~~)

Valmisteyhteenveto

- Kohta 4.5

Natriumvalproaatti ja valpromidi saattavat nostaa amitriptyliinin plasmapitoisuutta. Tämän vuoksi suositellaan kliinistä seurantaa.

- Kohta 4.8

Esiintymistiheydeltään harvinainen haittavaikutus elinluokassa psyykkiset häiriöt muutetaan seuraavasti:

hallusinaatiot (~~skitsofreniapotilailla~~)

- Kohta 4.9

Sydänoireet:

... Metabolinen asidoosi, hypokalemia, **hyponatremia**

Ja lasten yliannostuksia koskevaan osaan:

Lapset ovat erittäin alttiita kardiotoksisuudelle, kouristuskohtauksille ja **hyponatremialle**.

Pakkausseloste

- Kohta 2

Muut lääkevalmisteet ja amitriptyliini

Jotkin lääkkeet saattavat vaikuttaa toisten lääkkeiden vaikutukseen, mikä voi joskus aiheuttaa vakavia haittavaikutuksia.

Kerro lääkärille tai apteekkihenkilökunnalle, jos parhaillaan otat tai olet äskettäin ottanut muita lääkkeitä, kuten:

Valproiinihappo

- Kohta 4

Harvinainen: voi esiintyä enintään yhdellä henkilöllä 1 000:sta

- sekavuus (varsinkin iäkkäillä potilailla), hallusinaatiot (~~erityisesti potilailla, joilla on skitsofrenia~~),

Liite III

Tämän lausunnon toteuttamisaikataulu

Tämän lausunnon toteuttamisaikataulu

CMDh:n lausunnon hyväksyminen:	CMDh:n kokous syyskuussa 2018
Lausunnon liitteiden käännösten toimittaminen kansallisille toimivaltaisille viranomaisille:	03.11.2018
Lausunnon täytäntöönpano jäsenvaltioissa (myyntiluvan haltijan on toimitettava muutoshakemus):	02.01.2019