

Annexe I

**Conclusions scientifiques et motifs de la modification des termes de la / des
autorisation(s) de mise sur le marché**

Conclusions scientifiques

Compte tenu du rapport d'évaluation du PRAC relatif aux PSUR concernant l'amitriptyline, l'amitriptyline/amitriptylinoside, l'amitriptylinoside, les conclusions scientifiques sont les suivantes :

Concernant l'hyponatrémie, dans une étude rétrospective récente portant sur 250 patients (66 % dans le groupe pédiatrique) menée par Paksu et coll. (2014), le résultat clinique pathologique et l'anomalie biologique les plus courants étaient des troubles de la conscience et une hyponatrémie. Les auteurs ont conclu que l'intoxication à l'amitriptyline peut être associée à des complications mettant en jeu le pronostic vital, particulièrement chez la population pédiatrique et chez les patients présentant une hyponatrémie pour lesquels l'incidence était encore plus élevée. Sur la base de cette étude, du rôle de l'amitriptyline dans les cas rapportés, de l'évaluation et de la formulation proposée par certains des titulaires de l'autorisation de mise sur le marché, le Comité pour l'évaluation des risques en matière de pharmacovigilance (PRAC) considère que des mises à jour sont nécessaires pour la rubrique 4.9 du RCP afin d'ajouter l'hyponatrémie dans les symptômes cardiaques ainsi pour que la rubrique contenant des informations concernant le surdosage chez les enfants.

Les hallucinations sont un effet indésirable connu de l'amitriptyline répertorié dans le RCP. Cependant, les hallucinations ne sont répertoriées que « chez les patients schizophrènes ». Sur la base des données fournies dans la présente procédure, il ne semble pas que les hallucinations rapportées soient uniquement associées aux patients schizophrènes. De plus, tous les types d'hallucinations (visuelles, auditives ou mixtes) sont rapportés. Par conséquent, les informations sur le produit doivent être mises à jour pour inclure les hallucinations, mais pas uniquement associées aux patients schizophrènes.

Les résultats de l'étude de l'article de Stefan Unterecker et coll. suggèrent une interaction cliniquement très pertinente entre l'amitriptyline/la nortriptyline et l'acide valproïque, entraînant une augmentation du taux sérique d'amitriptyline/de nortriptyline. En outre, cette interaction est déjà mentionnée dans les interactions médicamenteuses de Stockley et dans les informations sur le produit de certains médicaments contenant de l'acide valproïque (par ex. Dépakine). Sur la base de ce qui précède, les informations sur le produit des médicaments contenant de l'amitriptyline doivent être mises à jour pour inclure l'interaction entre l'amitriptyline et l'acide valproïque.

Le CMDh approuve les conclusions scientifiques formulées par le PRAC.

Motifs de la modification des termes de la /des autorisation(s) de mise sur le marché

Sur la base des conclusions scientifiques relatives à l'amitriptyline, l'amitriptyline/amitriptylinoside, l'amitriptylinoside, le CMDh estime que le rapport bénéfice-risque du/des médicament(s) contenant de l'amitriptyline, de l'amitriptyline/amitriptylinoside, de l'amitriptylinoside demeure inchangé, sous réserve des modifications proposées des informations sur le produit.

Le CMDh est parvenu à la conclusion selon laquelle l'autorisation/les autorisation(s) de mise sur le marché des produits, dans le cadre de cette évaluation unique sur les PSUR, doit/doivent être modifiées. Dans la mesure où d'autres médicaments contenant de l'amitriptyline, de l'amitriptyline/amitriptylinoside, de l'amitriptylinoside sont actuellement autorisés dans l'UE ou sont susceptibles de faire l'objet de procédures d'autorisation dans l'UE à l'avenir, le CMDh recommande que les Etats membres concernés et le demandeur/titulaire de l'AMM tiennent compte de la position du CMDh.

Annexe II

**Modifications apportées aux informations sur le produit du ou des
médicament(s) autorisé(s) au niveau national**

Modifications à apporter aux rubriques concernées des informations sur le produit (le nouveau texte **est souligné et en gras**, le texte supprimé est barré)

Résumé des caractéristiques du produit

- Rubrique 4.5

Le valproate de sodium et le valpromide peuvent entraîner une augmentation de la concentration plasmatique de l'amitriptyline. Une surveillance clinique est donc recommandée.

- Rubrique 4.8

L'effet indésirable suivant dans la classe de systèmes d'organes « Affections psychiatriques » avec une fréquence rare doit être modifié comme suit :

hallucination ~~(chez les patients schizophrènes)~~

- Rubrique 4.9

Symptômes cardiaques :

... Acidose métabolique, hypokaliémie, **hyponatrémie**

Dans la partie concernant le surdosage chez les enfants :

Les enfants sont particulièrement sujets aux cardiotoxicités, ~~et~~ aux crises convulsives et **à l'hyponatrémie.**

Notice

- Rubrique 2

Autres médicaments et amitriptyline

Certains médicaments peuvent altérer l'action d'autres médicaments et cela peut parfois entraîner des effets indésirables graves.

Informez votre médecin ou pharmacien si vous prenez ou avez récemment pris tout autre médicament, tel que :

acide valproïque

- Rubrique 4

Rare : pouvant toucher jusqu'à 1 personne sur 1 000

- délire (en particulier, chez les patients âgés), hallucinations ~~(chez les patients schizophrènes)~~,

Annexe III

Calendrier de mise en œuvre de cet avis

Calendrier de mise en œuvre de cet avis

Adoption de l'avis du CMDh:	Réunion du CMDh de septembre 2018
Transmission des traductions des annexes de l'avis aux autorités nationales compétentes:	03/11/2018
Mise en œuvre de l'avis par les États membres (soumission de la modification par le titulaire de l'autorisation de mise sur le marché):	02/01/2019