

Prilog I.

**Znanstveni zaključci i razlozi za izmjenu uvjeta odobrenja za stavljanje
lijeka u promet**

Znanstveni zaključci

Uzimajući u obzir PRAC-ovo izvješće o ocjeni periodičkog(ih) izvješća o neškodljivosti lijeka (PSUR) za amitriptilin, amitriptilin/amitriptilinoksid, amitriptilinoksid, znanstveni zaključci su sljedeći:

S obzirom na hiponatremiju, u nedavnom retrospektivnom ispitivanju koje su proveli Paksu i sur. (2014.) u 250 bolesnika (od kojih je 66 % bilo u pedijatrijskoj skupini), najčešći klinički patološki nalaz bio je poremećaj svijesti a najčešća abnormalnost u laboratorijskim nalazima hiponatremija. Autori su zaključili da trovanje amitriptilinom može biti povezano s komplikacijama koje mogu ugroziti život, osobito u pedijatrijskoj dobnoj skupini i u bolesnika s hiponatremijom, u kojih je incidencija bila viša. Na temelju tog prikaza, uloge amitriptilina u prijavljenim slučajevima, ocjene te predloženog teksta pojedinih nositelja odobrenja za stavljanje lijeka u promet, PRAC smatra da je potrebno ažurirati dio 4.9 sažetka opisa svojstava lijeka na način da se među srčane simptome i u dio teksta koji sadrži informacije o predoziranju u djece doda hiponatremija.

Halucinacije su poznata nuspojava primjene amitriptilina i navedene su u sažetku opisa svojstava lijeka. Međutim, navedene su samo „u bolesnika sa shizofrenijom“. Na temelju podataka dostupnih u ovom postupku, čini se da u prijavljenih halucinacija nema dosljednog obrasca koji bi se mogao povezati samo s bolesnicima sa shizofrenijom. Dodatno, prijavljene su sve vrste halucinacija: vidne, slušne i mješoviti tip halucinacija. Stoga je informacije o lijeku potrebno ažurirati tako da uključuju halucinacije, ali ne isključivo povezane s bolesnicima sa shizofrenijom.

Rezultati ispitivanja objavljeni u članku Stefana Untereckera i sur. upućuju na klinički vrlo značajnu interakciju amitriptilina/nortriptilina i valproatne kiseline, koja dovodi do povećanja razine amitriptilina/nortriptilina u serumu. Osim toga, ta je interakcija već spomenuta u publikaciji „Stockley’s Drug Interactions“ te u informacijama o lijeku nekih lijekova koji sadrže valproatnu kiselinu (npr. Depakine). Zbog svega navedenog, informacije o lijeku lijekova koji sadrže amitriptilin treba ažurirati na način da uključuju interakciju amitriptilina i valproatne kiseline.

CMDh je suglasan sa znanstvenim zaključcima koje je donio PRAC.

Razlozi za izmjenu uvjeta odobrenja za stavljanje lijeka u promet

Na temelju znanstvenih zaključaka za amitriptilin, amitriptilin/amitriptilinoksid, amitriptilinoksid CMDh smatra da je omjer koristi i rizika lijeka(ova) koji sadrži(e) amitriptilin, amitriptilin/amitriptilinoksid, amitriptilinoksid nepromijenjen, uz predložene izmjene informacija o lijeku.

Stajalište je CMDh-a da je potrebna izmjena odobrenja za stavljanje lijeka u promet za lijekove u sklopu ove jedinstvene ocjene PSUR-a. CMDh je preporučio da države članice i podnositelji zahtjeva/nositelji odobrenja za stavljanje lijeka u promet na koje se to odnosi, uzmu u obzir ovo stajalište CMDh-a za dodatne lijekove koji sadrže amitriptilin, amitriptilin/amitriptilinoksid, amitriptilinoksid trenutno odobrene u EU-u ili koji će biti predmetom budućeg postupka odobravanja u EU-u.

Prilog II.

Izmjene informacija o lijeku nacionalno odobrenog(ih) lijeka(ova)

Izmjene koje treba unijeti u odgovarajuće dijelove informacija o lijeku (novi tekst je podcrtan i podebljan, obrisani tekst je ~~precrtan~~)

Sažetak opisa svojstava lijeka

- dio 4.5

Natrijev valproat i valpromid mogu povećati koncentraciju amitriptilina u plazmi. Stoga se preporučuje kliničko praćenje.

- dio 4.8

Sljedeću nuspojavu navedenu unutar klasifikacije organskih sustava, pod „Psihijatrijski poremećaji“, s učestalošću rijetko, treba promijeniti kako je navedeno:

halucinacije (~~u bolesnika sa shizofrenijom~~)

- dio 4.9

Srčani simptomi:

... Metabolička acidoza, hipokalemija, **hiponatremija**

A u dijelu o predoziranju u djece:

Djeca su osobito osjetljiva na kardiotsičnost, i napadaje i **hiponatremiju**.

Uputa o lijeku

- dio 2

Drugi lijekovi i amitriptilin

Neki lijekovi mogu utjecati na djelovanje drugih lijekova i to ponekad može prouzročiti ozbiljne nuspojave.

Obavijestite svog liječnika ili ljekarnika ako uzimate ili ste nedavno uzeli bilo koje druge lijekove, kao što su:

valproatna kiselina

- dio 4

Rijetko: mogu se javiti u do 1 na 1000 osoba

- delirij (osobito u starijih bolesnika), halucinacije (~~osobito u bolesnika sa shizofrenijom~~),

Prilog III.

Raspored provedbe ovog stajališta

Raspored provedbe ovog stajališta

Usvajanje stajališta CMDh-a:	Sastanak CMDh-a u rujnu 2018.
Dostava prijevoda priloga stajalištu nadležnim nacionalnim tijelima:	03. studenog 2018.
Provedba stajališta u državama članicama (nositelj odobrenja za stavljanje lijeka u promet predaje izmjenju):	02. siječnja 2019.