

I. melléklet

**Tudományos következtetések és a forgalomba hozatali engedély(ek)
feltételeit érintő módosítások indoklása**

Tudományos következtetések

Figyelembe véve a Farmakovigilancia Kockázatértékelő Bizottságnak (PRAC) a(z) amitriptilin, amitriptilin/amitriptilin-oxid, amitriptilin-oxid -ra/-re vonatkozó időszakos gyógyszerbiztonsági jelentéssel/jelentésekkel (PSUR) kapcsolatos értékelő jelentését, a tudományos következtetések az alábbiak:

A hyponatraemiát illetően: Paksu és munkatársai közelmúltbeli (2014) retrospektív vizsgálatában, 250 beteg bevonásával (66%-uk tartozott a gyermeke és serdülők csoportjába) a leggyakoribb kóros klinikai lelet, illetve laboratóriumi eltérés a tudatszint megváltozása és a hyponatraemia volt. A szerzők arra a következtetésre jutottak, hogy az amitriptilin-mérgezéshez életveszélyes szövődmények társulhatnak, különösen a gyermekek és serdülők esetében, illetve magasabb incidenciával a hyponatraemiás betegek körében. Ezen áttekintés, az amitriptilin szerepe a jelentett esetekben, valamint a bizonyos forgalombahozatali engedély-jogosultak értékelése és az általuk javasolt szövegezés alapján a PRAC szükségesnek ítéli, hogy az Alkalmazási előírás 4.9 pontját úgy módosítsák, hogy szerepeltessék a hyponatraemiát a cardialis tünetek között és a gyermekeknél fellépő túladagolásra vonatkozó információk között.

A hallucináció az amitriptilin ismert mellékhatása, és szerepel is az alkalmazási előírásban, de mögé van írva a „szizofrén betegeknél” korlátozó jellegű megjegyzés. A jelenlegi eljárásban benyújtott adatok alapján úgy tűnik, hogy a hallucinációk megjelenése nem feltétlenül kapcsolható csupán a szizofrén betegekhez. Ezenkívül mindenfajta – vizuális, akusztikus és vegyes – típusról is beszámoltak. Ezért a kísérőiratokat úgy kell módosítani, hogy a hallucináció ne csupán szizofrén betegekre korlátozódjon.

Egy Stefan Unterecker és munkatársai által publikált közleményben szereplő vizsgálat eredményei arra utalnak, hogy klinikailag igen jelentős interakció állhat fenn az amitriptilin/nortriptilin és a valproinsav között, aminek eredményeképpen nő az amitriptilin/nortriptilin szérumszintje. Ezenkívül ez a kölcsönhatás már említésre került a „Stockley’s Drug Interactions” című kiadványban, valamint néhány valproinsav-tartalmú gyógyszer (pl. Depakine) kísérőirataiban. A fentiek alapján az amitriptilint tartalmazó gyógyszerek kísérőiratait módosítani kell oly módon, hogy szerepeljen bennük az amitriptilin és valproinsav közötti kölcsönhatás.

A CMDh egyetért a PRAC tudományos következtetéseivel.

A forgalomba hozatali engedély(ek) feltételeit érintő módosítások indoklása

Az amitriptilin, amitriptilin/amitriptilin-oxid, amitriptilin-oxid hatóanyagokra vonatkozó tudományos következtetések alapján a CMDh-nak az a véleménye, hogy az amitriptilin, amitriptilin/amitriptilin-oxid, amitriptilin-oxid hatóanyagokat tartalmazó gyógyszer(ek) előny-kockázat profilja változatlan, feltéve, hogy a kísérőiratokat a javasoltaknak megfelelően módosítják.

A CMDh állásfoglalása szerint az ezen PSUR-értékelés hatálya alá tartozó gyógyszerek forgalomba hozatali engedélyét/engedélyeit módosítani kell. Amennyiben vannak olyan további, amitriptilin, amitriptilin/amitriptilin-oxid, amitriptilin-oxid hatóanyagokat tartalmazó gyógyszerek, amelyeket a közelmúltban engedélyeztek, illetve a jövőben engedélyezési eljárás tárgyát képezik az EU-ban, a CMDh javasolja, hogy az érintett tagállamok és a kérelmező/forgalomba hozatali engedély jogosultjai kellőképpen vegyék figyelembe a CMDh álláspontját.

II. melléklet

A nemzeti szinten engedélyezett gyógyszer(ek) kísérőiratainak módosításai

A kísérőiratok vonatkozó pontjaiba bevezetendő módosítások (az új szöveg aláhúzva és vastag betűvel kiemelve, a törölt szöveg áthúzva)

Alkalmazási előírás

- 4.5 pont

Az amitriptilin plazmakoncentrációját növelheti a nátrium-valproát és a valpromid, ezért klinikai monitorozás javasolt.

- 4.8 pont

A „Pszichiátriai kórképek” szervrendszer-kategóriában „Ritka” gyakorisággal feltüntetett alábbi mellékhatást a következők szerint kell módosítani:

hallucináció ~~(skizofrén betegeknél)~~

- 4.9 pont

Cardialis tünetek:

... Metabolikus acidózis, hypokalaemia, **hyponatraemia.**

A gyermekeknél fellépő túlادagolásra vonatkozó részben pedig:

A gyermekek különösen hajlamosak cardiotoxicitásra, ~~és~~ görcsökre és **hyponatraemiára.**

Betegtájékoztató

- 2. pont

Egyéb gyógyszerek és az amitriptilin

Egyes gyógyszerek befolyásolhatják más gyógyszerek hatását, ami olykor súlyos mellékhatásokat okozhat.

Feltétlenül tájékoztassa kezelőorvosát vagy gyógyszerészét a jelenleg vagy nemrégiben szedett egyéb gyógyszereiről, például az alábbiakról:

Valproinsav

- 4. pont

Ritka: 1000 betegből legfeljebb 1 beteget érinthet

- delírium (különösen időskorú betegeknél), hallucinációk ~~(különösen skizofrén betegeknél)~~,

III. melléklet

Ütemterv az álláspont végrehajtásához

Ütemterv az álláspont végrehajtásához

A CMDh álláspont elfogadása:	2018. szeptemberi CMDh ülés
Az álláspont lefordított mellékleteinek a továbbítása a nemzeti illetékes hatóságokhoz:	2018. november 3.
Az álláspont tagállamok általi végrehajtása (a módosítás benyújtása a forgalomba hozatali engedély jogosultja által):	2019. január 2.