

## **Viðauki I**

**Vísindalegar niðurstöður og ástæður fyrir breytingu á skilmálum  
markaðsleyfanna**

## Vísindalegar niðurstöður

Að teknu tilliti til matsskýrslu PRAC um PSUR fyrir amitriptýlín, amitriptýlín / amitriptýlínóxíð, amitriptýlínóxíð eru vísindalegu niðurstöðurnar svohljóðandi:

Hvað varðar blóðnatríumlækkun, þá voru algengustu klínískt meinafræðilegu og afbrigðilegu rannsóknarniðurstöðurnar breytingar á meðvitund og blóðnatríumlækkun í nýlegri afturvirkri rannsókn hjá 250 sjúklingum (66% voru börn) framkvæmd af Paksu o.fl. (2014). Höfundarnir komust að þeirri niðurstöðu að amitriptýlínneitrun getur tengst lífshættulegum fylgikvillum, einkum hjá börnum og sjúklingum með blóðnatríumlækkun, en í þeim hópi var tíðnin hærri. Á grundvelli þessarar endurskoðunar, þætti amitriptýlíns í þessum tilkynntu tilvikum, matinu og orðalagi sem nokkrir markaðsleyfishafar lögðu til, telur PRAC nauðsynlegt að uppfæra kafla 4.9 í samantekt á eiginleikum lyfs og bæta við blóðnatríumlækkun í kaflann um einkenni frá hjarta og í kaflann með upplýsingum um ofskömmtun hjá börnum.

Ofskynjanir eru þekktar aukaverkanir amitriptýlíns og þær eru skráðar í samantekt á eiginleikum lyfs. Hins vegar eru ofskynjanir einungis skráðar sem „tengdar sjúklingum með geðklofa“. Á grundvelli þeirra gagna sem lögð voru fram við þetta mat, virðist ekki liggja fyrir samræmt mynstur tilkynnta ofskynjana sem einungis tengjast sjúklingum með geðklofa. Að auki hefur verið tilkynnt um allar tegundir ofskynjana, sjónrænna, heyrnartengdra og blandaðra. Því skal uppfæra lyfjaupplýsingarnar og bæta við ofskynjunum sem ekki eru einungis tengdar sjúklingum með geðklofa.

Niðurstöður rannsóknarinnar í greininni eftir Stefan Unterecker o.fl. gefa til kynna afar marktæka klíníska milliverkun á milli amitriptýlíns/nortriptýlíns og valpróinsýru, sem leiðir til hækkunar á sermisgildum amitriptýlíns/nortriptýlíns. Að auki er þessarar milliverkunar nú þegar getið í milliverkanagagnagrunni Stockley (Stockley's Drug Interactions) og í lyfjaupplýsingum nokkurra lyfja sem innihalda valpróinsýru (t.d. Depakine). Á grundvelli ofangreinds skal uppfæra lyfjaupplýsingar lyfja sem innihalda amitriptýlín og bæta við milliverkunum á milli amitriptýlíns og valpróinsýru.

CMDh er sammála vísindalegu niðurstöðum PRAC.

## Ástæður fyrir breytingum á skilmálum markaðsleyfisins / markaðsleyfanna

Á grundvelli vísindalegra niðurstöðna fyrir amitriptýlín, amitriptýlín / amitriptýlínóxíð, amitriptýlínóxíð telur CMDh að jafnvægið á milli ávinnings og áhættu af lyfinu/lyfjunum, sem innihalda amitriptýlín, amitriptýlín / amitriptýlínóxíð, amitriptýlínóxíð, sé óbreytt að því gefnu að áformaðar breytingar á lyfjaupplýsingunum séu gerðar.

CMDh kemst að þeirri niðurstöðu að breyta skuli markaðsleyfum lyfja sem tilgreind eru í þessu sameiginlega PSUR mati. CMDh mælir einnig með því að viðkomandi aðildarríki og umsækjandi/markaðsleyfishafar annarra lyfja, sem innihalda amitriptýlín, amitriptýlín / amitriptýlínóxíð, amitriptýlínóxíð og eru með markaðsleyfi innan Evrópusambandsins eða fá markaðsleyfi innan Evrópusambandsins í framtíðinni, taki tillit til þessarar niðurstöðu CMDh.

## **Viðauki II**

**Breytingar á lyfjaupplýsingum lyfja með landsmarkaðsleyfi**

**Breytingar sem gera á í viðeigandi köflum í lyfjaupplýsingunum** (nýr texti er undirstrikaður og feitletraður, texti sem á að eyða er ~~gegnumstrikaður~~)

#### **Samantekt á eiginleikum lyfs**

- Kaflí 4.5

**Natríumvalpróat og valprómíð geta aukið plasmabéttni amitriptýlín. Því er mælt með klínísku eftirliti.**

- Kaflí 4.8

Breyta skal eftirfarandi aukaverkun undir líffæraflokkuninni „Geðræn vandamál“ með tíðnina mjög sjaldgæfar sem hér segir:

ofskynjanir (~~hjá sjúklingum með geðklofa~~)

- Kaflí 4.9

Einkenni frá hjarta:

... Efnaskiptablóðsýring, blóðkalíumlækkun, **blóðnatríumlækkun**

Og í kaflanum um ofskömmtun hjá börnum:

Börn eru sérstaklega næm fyrir eiturvekunum á hjarta, ~~og~~ flogum og **blóðnatríumlækkun**.

#### **Fylgiseðill**

- Kaflí 2

Önnur lyf og Amitriptýlín

Sum lyf geta haft áhrif á verkun annarra lyfja og þetta getur stundum valdið alvarlegum aukaverkunum.

Látið lækninn eða lyfjafræðing vita um öll önnur lyf sem eru notuð eða hafa nýlega verið notuð, svo sem:

#### **Valpróínsýru**

- Kaflí 4

Mjög sjaldgæfar: geta komið fyrir hjá allt að 1 af hverjum 1.000 einstaklingum

- óráð (einkum hjá öldruðum sjúklingum), ofskynjanir (~~einkum hjá sjúklingum með geðklofa~~)....

### **Viðauki III**

**Tímaáætlun fyrir innleiðingu þessarar niðurstöðu**

## Tímaáætlun fyrir innleiðingu á niðurstöðunni

|                                                                                         |                            |
|-----------------------------------------------------------------------------------------|----------------------------|
| Samþykki CMDh á niðurstöðunni:                                                          | CMDh fundur september 2018 |
| Þýðingar á viðaukum niðurstöðunnar sendar til yfirvalda í viðkomandi löndum:            | 3. nóvember 2018           |
| Innleiðing aðildarríkjanna á niðurstöðunni (umsókn um breytingu frá markaðsleyfishafa): | 2. janúar 2019             |