

Bijlage I

Wetenschappelijke conclusies en redenen voor de wijziging van de voorwaarden van de vergunning(en) voor het in de handel brengen

Wetenschappelijke conclusies

Rekening houdend met het beoordelingsrapport van het Risicobeoordelingscomité voor geneesmiddelenbewaking (PRAC) over de periodieke veiligheidsupdate(s) (PSUR('s)) voor amitriptyline, amitriptyline/amitriptylineoxide, amitriptylineoxide, heeft de CMD(h) de volgende wetenschappelijke conclusies getrokken:

Met betrekking tot hyponatriëmie bestonden de meest voorkomende pathologisch-klinische bevindingen en laboratoriumafwijkingen in een recent retrospectief onderzoek met 250 patiënten (66% in de pediatrische groep) van Paksu et al. (2014) uit verandering van bewustzijn en hyponatriëmie. De auteurs concludeerden dat vergiftiging door amitriptyline gepaard kan gaan met levensbedreigende complicaties, vooral in de pediatrische leeftijdsgroep en bij patiënten met hyponatriëmie, de groep waarin de incidentie hoger was. Op basis van deze analyse, de rol van amitriptyline in de gemelde gevallen, de beoordeling en de voorgestelde verwoording door sommige handelsvergunninghouders, acht het PRAC het nodig om rubriek 4.9 van de samenvatting van productkenmerken bij te werken door hyponatriëmie toe te voegen aan cardiale symptomen en aan de rubriek met informatie over overdosering bij kinderen.

Hallucinaties zijn een bekende bijwerking van amitriptyline en worden vermeld in de samenvatting van productkenmerken. Hallucinaties zijn echter alleen vermeld als 'verband houdend met schizofrene patiënten'. Op basis van de gegevens die in de huidige procedure worden verstrekt, lijkt er geen consistent patroon te bestaan van gemelde hallucinaties die uitsluitend verband houden met schizofrene patiënten. Daarnaast zijn alle soorten hallucinaties, visueel, auditief en mengvorm, gemeld. De productinformatie moet derhalve worden bijgewerkt met hallucinaties, maar niet alleen gerelateerd aan schizofrene patiënten.

De bevindingen van het onderzoek in het artikel door Stefan Unterecker et al. duiden op een klinisch uiterst relevante interactie tussen amitriptyline/nortriptyline en valproïnezuur waardoor de serumconcentratie van amitriptyline/nortriptyline stijgt. Deze interactie wordt bovendien reeds genoemd in Stockley's Drug Interactions en in de productinformatie van een aantal geneesmiddelen met valproïnezuur (zoals Depakine). Op basis van het bovenstaande moet de productinformatie van geneesmiddelen die amitriptyline bevatten, worden bijgewerkt met de interactie tussen amitriptyline en valproïnezuur.

De CMD(h) stemt in met de door het PRAC getrokken wetenschappelijke conclusies.

Redenen voor de wijziging van de voorwaarden verbonden aan de vergunning(en) voor het in de handel brengen

Op basis van de wetenschappelijke conclusies voor amitriptyline, amitriptyline/amitriptylineoxide, amitriptylineoxide is de CMD(h) van mening dat de baten-risicoverhouding van het (de) geneesmiddel(en) dat (die) amitriptyline, amitriptyline/amitriptylineoxide, amitriptylineoxide bevat(ten) ongewijzigd blijft op voorwaarde dat de voorgestelde wijzigingen in de productinformatie worden aangebracht.

De CMD(h) is van mening dat de vergunning(en) voor het in de handel brengen van producten die binnen het toepassingsgebied van deze enkelvoudige PSUR-beoordeling vallen, dient (dienen) te worden gewijzigd. Voor zover bijkomende geneesmiddelen die amitriptyline, amitriptyline/amitriptylineoxide, amitriptylineoxide bevatten op dit moment in de EU zijn goedgekeurd of aan toekomstige goedkeuringsprocedures in de EU onderhevig zijn, adviseert de CMD(h) dat de betrokken lidstaten en de aanvragers/handelsvergunninghouders rekening houden met dit standpunt van de CMD(h).

Bijlage II

Wijzigingen in de productinformatie van het (de) nationaal geregistreerde geneesmiddel(en)

Wijzigingen die opgenomen dienen te worden in de relevante rubrieken van de productinformatie (nieuwe tekst onderstreept en vetgedrukt, verwijderde tekst ~~doorgehaald~~)

Samenvatting van de productkenmerken

- Rubriek 4.5

De plasmaconcentratie van amitriptyline kan toenemen door natriumvalproaat en valpromide. Klinische monitoring wordt derhalve aanbevolen.

- Rubriek 4.8

De volgende bijwerking bij de systeem/orgaanklasse 'Psychische stoornissen' met frequentie 'zelden' moet als volgt worden aangepast:

hallucinatie (~~bij schizofrene patiënten~~)

- Rubriek 4.9

Cardiale symptomen:

... metabole acidose, hypokaliëmie, hyponatriëmie

En in het gedeelte betreffende overdosering bij kinderen:

Kinderen zijn met name gevoelig voor cardiotoxiciteit, ~~en~~ toevallen en hyponatriëmie.

Bijsluiter

- Rubriek 2

Gebruikt u nog andere geneesmiddelen?

Sommige geneesmiddelen kunnen een invloed hebben op de werking van andere geneesmiddelen, en dit kan soms ernstige bijwerkingen veroorzaken.

Gebruikt u naast X nog andere geneesmiddelen, heeft u dat kort geleden gedaan of bestaat de mogelijkheid dat u in de nabije toekomst andere geneesmiddelen gaat gebruiken? Vertel dat dan aan uw arts of apotheker.

Valproïnezuur

- Rubriek 4

Zelden: komt voor bij minder dan 1 op de 1.000 gebruikers

- delirium (vooral bij oudere patiënten), hallucinaties (~~vooral bij patiënten met schizofrenie~~),

Bijlage III

Tijdschema voor de tenuitvoerlegging van deze aanbeveling

Tijdschema voor de tenuitvoerlegging van deze aanbeveling

Vaststelling van de CMD(h)-aanbeveling:	September 2018, bijeenkomst van de CMD(h)
Overdracht van de vertalingen van de bijlagen bij de aanbeveling aan de nationale bevoegde instanties:	03/11/2018
Tenuitvoerlegging van de aanbeveling door de lidstaten (indiening van de wijziging door de houder van de vergunning voor het in de handel brengen):	02/01/2019