

Vedlegg I

Vitenskapelige konklusjoner og grunnlag for endring i vilkårene for markedsføringstillatelsen

Vitenskapelige konklusjoner

Basert på evalueringsrapporten fra PRAC vedrørende den/de periodiske sikkerhetsoppdateringsrapporten(e) (PSUR) for amitriptylin, amitriptylin/amitriptylinoksid og amitriptylinoksid er de vitenskapelige konklusjonene som følger:

I en nylig retrospektiv studie med 250 pasienter (66 % i den pediatriske populasjonen) av Paksu et al. (2014), var det vanligste patologiske kliniske funnet og avvik i laboratorieprøvene bevissthetsendring og hyponatremi. Forfatterne konkluderte at amitriptylinforgiftning kan være assosiert med livstruende komplikasjoner, særlig i den pediatriske aldersgruppen og hos pasienter med hyponatremi, da insidensen var høyere i denne gruppen. Basert på denne gjennomgangen, amitriptylins rolle i de rapporterte tilfellene, vurderingen og den foreslåtte ordlyden fra enkelte innehaverne av markedsføringstillatelsene, vurderer PRAC at det er nødvendig med en oppdatering av punkt 4.9 i preparatomtalen med tillegg av hyponatremi under hjertesymptomer og i avsnittet med opplysninger om overdosering hos barn.

Hallusinasjoner er en kjent bivirkning av amitriptylin, og de er listet opp i preparatomtalen. Hallusinasjoner er imidlertid bare listet opp som "hos pasienter med schizofreni". Basert på data som er gitt i den aktuelle prosedyren, synes det ikke å være et konsistent mønster av rapporterte hallusinasjoner som kun skal være forbundet med schizofrene pasienter. Dessuten er alle typer hallusinasjoner rapportert: visuelle, auditive og blandingstyper. Derfor bør produktinformasjonen oppdateres til å omfatte hallusinasjoner, men ikke bare forbundet med schizofrene pasienter.

Funnene i studien i artikkelen av Stefan Unterecker et al. antyder en klinisk svært relevant interaksjon mellom amitriptylin/nortriptylin og valproinsyre som fører til økt serumnivå av amitriptylin/nortriptylin. Dessuten er denne interaksjonen allerede nevnt i Stockley's Drug Interactions og i produktinformasjonen for noen legemidler som inneholder valproinsyre (f.eks. Depakine). Basert på det ovenstående bør produktinformasjonen for legemidler som inneholder amitriptylin, oppdateres for å inkludere interaksjonen mellom amitriptylin og valproinsyre.

CMDh støtter PRACs vitenskapelige konklusjoner.

Grunnlag for endring i vilkårene for markedsføringstillatelsen(e)

Basert på de vitenskapelige konklusjonene for amitriptylin, amitriptylin/amitriptylinoksid og amitriptylinoksid mener CMDh at nytte-/ risikoforholdet for legemidlet (legemidler) som inneholder amitriptylin, amitriptylin/amitriptylinoksid og amitriptylinoksid, er uforandret, under forutsetning av de foreslåtte endringene i produktinformasjonen.

CMDh er kommet frem til at markedsføringstillatelsen(e) for legemidler som omfattes av denne PSUR-en, skal endres. I den grad andre legemidler som inneholder amitriptylin, amitriptylin/amitriptylinoksid og amitriptylinoksid, er godkjent i EU/EØS, eller vil bli godkjent i fremtidige godkjenningssprosedyrer i EU/EØS, anbefaler CMDh at berørte medlemsland og søker/innehaver av markedsføringstillatelser tar hensyn til CMDhs standpunkt.

Vedlegg II

Endringer i produktinformasjonen for nasjonalt godkjent(e) legemiddel(legemidler)

Endringer som skal tas inn i de aktuelle avsnittene i produktinformasjonene (ny tekst er understreket og i fet skrift, slettet tekst er gjennomstreket)

Preparatomtale

- Punkt 4.5

Natriumvalproat og valpromid kan medføre forhøyet plasmakonsentrasjonen av amitriptylin. Klinisk overvåking er derfor anbefalt.

- Punkt 4.8

Følgende bivirkning under organsystemklassen "Psykiatriske lidelser" med frekvensen "sjeldne" bør endres som følger:

hallusinasjon (~~hos pasienter med schizofreni~~)

- Punkt 4.9

Hjertesymptomer:

... Metabolsk acidose, hypokalemi, **hyponatremi**

Og i avsnittet om overdosering hos barn:

Barn er spesielt utsatt for kardiotoksisitet, ~~og~~ krampeanfall og **hyponatremi**.

Pakningsvedlegg

- Avsnitt 2

Andre legemidler og amitriptylin

Noen legemidler kan endre effekten til andre legemidler, og dette kan noen ganger føre til alvorlige bivirkninger.

Rådfør deg med lege eller apotek dersom du bruker eller nylig har brukt andre legemidler, som:

valproinsyre

- Avsnitt 4

Sjeldne bivirkninger: kan påvirke inntil 1 av 1000 personer

- delirium (forvirringstilstand, særlig hos eldre pasienter), hallusinasjoner (~~spesielt hos schizofrenipasienter~~),

Vedlegg III

Tidsplan for gjennomføring av dette vedtaket

Tidsplan for gjennomføring av vedtaket

Godkjenning av CMDh-vedtak:	September 2018 CMDh-møte
Oversettelsene av vedleggene til vedtaket oversendes til nasjonale myndigheter:	03/11/2018
Medlemsstatene implementerer vedtaket (MT- innehaver sender inn endringssøknad):	02/01/2019