

Aneks I

**Wnioski naukowe i podstawy zmiany warunków pozwolenia (pozwoleń) na
dopuszczenie do obrotu**

Wnioski naukowe

Uwzględniając raport oceniający komitetu PRAC w sprawie okresowych raportów o bezpieczeństwie (PSUR) dotyczących substancji amitryptyliny, amitryptyliny z tlenkiem amitryptyliny i tlenku amitryptyliny, wnioski naukowe są następujące:

W odniesieniu do hiponatremii badanie retrospektywne z udziałem 250 pacjentów (66% dzieci) przeprowadzone niedawno przez Paksu i in. (2014) wykazało, że najczęściej spotykanym patologicznym wynikiem badań klinicznych oraz nieprawidłowym wynikiem badań laboratoryjnych była zmiana świadomości i hiponatremia. Autorzy doszli do wniosku, że zatrucie amitryptyliną może wiązać się z powikłaniami zagrażającymi życiu, szczególnie u dzieci oraz u pacjentów z hiponatremią, u których częstość występowania tych zaburzeń była większa. Na podstawie tego wniosku, roli amitryptyliny w odnotowanych przypadkach, oceny i proponowanego sformułowania zgłoszonego przez niektóre podmioty odpowiedzialne, komitet PRAC uważa, że niezbędne jest uaktualnienie punktu 4.9 Charakterystyki Produktu Leczniczego w celu dodania hiponatremii do objawów kardiologicznych oraz do punktu zawierającego informacje na temat przedawkowania u dzieci.

Omamy są znanym działaniem niepożądanym amitryptyliny i wymieniono je w Charakterystyce Produktu Leczniczego. Jednakże omamy wymieniono tylko jako „dotyczące pacjentów ze schizofrenią”. W oparciu o dane udostępnione w aktualnej procedurze wydaje się, że nie ma spójnego wzorca notowanych omamów, dotyczącego tylko pacjentów ze schizofrenią. Ponadto zgłaszano wszystkie rodzaje omamów, tj. wzrokowe, słuchowe i typu mieszanego. W związku z tym należy uaktualnić Ulotkę dla pacjenta, aby uwzględnić omamy, lecz dotyczące nie tylko pacjentów ze schizofrenią.

Wyniki badania przedstawione w publikacji Stefana Untereckera i in. świadczą o niezwykle istotnej klinicznie interakcji między amitryptyliną (nortryptyliną) a kwasem walproinowym, prowadzącej do zwiększenia stężenia amitryptyliny (nortryptyliny) w surowicy. Ponadto ta interakcja została już omówiona w publikacji Drug Interactions autorstwa Stockley’a oraz w Ulotkach dla pacjenta niektórych produktów leczniczych zawierających kwas walproinowy (np. Depakine). Na podstawie powyższego, w Ulotce dla pacjenta produktów leczniczych zawierających amitryptylinę należy uzupełnić interakcję amitryptyliny z kwasem walproinowym.

Grupa koordynacyjna CMDh zgodziła się z wnioskami naukowymi komitetu PRAC.

Podstawy zmiany warunków pozwolenia (pozwoleń) na dopuszczenie do obrotu

Na podstawie wniosków naukowych dotyczących amitryptyliny, amitryptyliny z tlenkiem amitryptyliny i tlenku amitryptyliny grupa koordynacyjna CMDh uznała, że bilans korzyści do ryzyka stosowania produktu leczniczego (produktów leczniczych) zawierającego (zawierających) jako substancję czynną (substancje czynne) amitryptylinę, amitryptylinę z tlenkiem amitryptyliny lub tlenek amitryptyliny pozostaje niezmienny, pod warunkiem wprowadzenia proponowanych zmian do druków informacyjnych.

Grupa koordynacyjna CMDh przyjęła stanowisko, że należy zmienić pozwolenie (pozwolenia) na dopuszczenie do obrotu produktów objętych oceną niniejszego raportu PSUR. Zależnie od tego, czy dodatkowe produkty lecznicze zawierające amitryptylinę, amitryptylinę z tlenkiem amitryptyliny lub tlenek amitryptyliny są obecnie dopuszczone do obrotu w UE, czy są przedmiotem przyszłych procedur wydania pozwoleń na dopuszczenie do obrotu w UE, grupa koordynacyjna CMDh zaleca, aby zainteresowane kraje członkowskie i wnioskodawcy (podmioty odpowiedzialne) w należyty sposób wdrożyli niniejszą opinię CMDh.

Aneks II

Zmiany w drukach informacyjnych produktu leczniczego (produktów leczniczych) dopuszczonego (dopuszczonych) do obrotu w ramach procedur narodowych

Zmiany, które zostaną wprowadzone w odpowiednich punktach druków informacyjnych
(nowy tekst jest **podkreślony i pogrubiony**, usunięty tekst jest ~~przekreślony~~)

Charakterystyka Produktu Leczniczego

- Punkt 4.5

Walproinian sodu i kwas walproinowy mogą zwiększać stężenie amitryptyliny w osoczu.
Z tego powodu zaleca się obserwację kliniczną pacjenta.

- Punkt 4.8

Następujące działania niepożądane w kategorii „Zaburzenia psychiczne” klasyfikacji układów i narządów z częstością występowania „rzadko” należy zmienić w następujący sposób:

omamy (~~u pacjentów ze schizofrenią~~)

- Punkt 4.9

Objawy kardiologiczne

... Kwasica metaboliczna, hipokaliemia, **hiponatremia**

W części dotyczącej przedawkowania u dzieci:

Dzieci są szczególnie wrażliwe na kardiotoksyczność+, napady drgawek i **hiponatremię**.

Ulotka dla pacjenta

- Punkt 2

Lek amitryptylina a inne leki

Niektóre leki mogą wpływać na działanie innych leków, czego skutkiem bywają czasami ciężkie działania niepożądane.

Należy powiedzieć lekarzowi lub farmaceucie o wszystkich lekach przyjmowanych przez pacjenta obecnie lub ostatnio, takich jak:

Kwas walproinowy

- Punkt 4

Rzadko: może dotyczyć nie więcej niż 1 na 1 000 pacjentów

- majaczenie (zwłaszcza u pacjentów w podeszłym wieku), omamy (~~zwłaszcza u pacjentów ze schizofrenią~~)

Aneks III

Terminarz wdrażania niniejszego stanowiska

Terminarz wdrażania niniejszego stanowiska

Przyjęcie stanowiska przez grupę CMDh:	posiedzenie CMDh we wrześniu 2018 r.
Przekazanie tłumaczeń aneksów do stanowiska właściwym organom krajowym:	3. listopada 2018 r.
Wdrażanie stanowiska przez państwa członkowskie (przedłożenie zmiany przez podmiot odpowiedzialny):	2. stycznia 2019 r.