

Anexo I

**Conclusões científicas e fundamentos da alteração dos termos da(s)
autorização(ões) de introdução no mercado**

Conclusões científicas

Tendo em conta o relatório de avaliação do PRAC sobre os relatórios periódicos de segurança (RPS) para amitriptilina, amitriptilina/amitriptilinoxido, amitriptilinoxido, as conclusões científicas são as seguintes:

Relativamente à hiponatremia, num estudo retrospectivo recente com 250 doentes (66% no grupo pediátrico) por Paksu et al. (2014), o achado clínico-patológico e a anomalia laboratorial mais frequentes foram alteração do estado de consciência e hiponatremia. Os autores concluíram que o envenenamento com amitriptilina pode estar associado a complicações potencialmente fatais, sobretudo no grupo pediátrico e em doentes com hiponatremia, no qual a incidência foi superior. Com base nesta revisão, a função da amitriptilina nos casos relatados, a avaliação e a redação proposta disponibilizada por alguns dos titulares das autorizações de introdução no mercado, o PRAC considera necessária uma atualização na secção 4.9 do RCM, de modo a adicionar hiponatremia aos sintomas cardíacos, e na secção com informações sobre sobredosagem em crianças.

As alucinações são uma reação adversa conhecida da amitriptilina, e estas estão listadas no RCM. No entanto, as alucinações estão listadas apenas como 'relacionadas com doentes esquizofrénicos'. Com base nos dados fornecidos neste procedimento, parece não existir um padrão consistente de alucinações comunicadas relacionadas apenas com doentes esquizofrénicos. Além disso, todos os tipos de alucinações, visuais, auditivas e mistas, são comunicados. Por conseguinte, o Folheto Informativo deve ser atualizado de forma a incluir as alucinações, mas não apenas relacionadas com doentes esquizofrénicos.

Os resultados do estudo no artigo de Stefan Unterecker et al. sugerem uma interação altamente relevante do ponto de vista clínico entre a amitriptilina/nortriptilina e o ácido valpróico, levando a um aumento dos níveis séricos de amitriptilina/nortriptilina. Além disso, esta interação já é referida nas Interações Medicamentosas de Stockley e no Folheto Informativo de alguns medicamentos contendo ácido valpróico (por ex., Depakine). Com base no exposto acima, o Folheto Informativo de medicamentos contendo amitriptilina deve ser atualizado de modo a incluir a interação entre a amitriptilina e o ácido valpróico.

O CMDh concorda com as conclusões científicas do PRAC.

Fundamentos da alteração dos termos da(s) autorização(ões) de introdução no mercado

Com base nas conclusões científicas relativas a amitriptilina, amitriptilina/amitriptilinoxido, amitriptilinoxido, o CMDh considera que o perfil benefício-risco do(s) medicamento(s) que contém (contêm) amitriptilina, amitriptilina/amitriptilinoxido, amitriptilinoxido se mantém inalterado na condição de serem introduzidas as alterações propostas na informação do medicamento.

O CMDh conclui que os termos da(s) autorização(ões) de introdução no mercado no âmbito desta avaliação única do RPS devem ser alterados. Na medida em que outros medicamentos que contêm amitriptilina, amitriptilina/amitriptilinoxido, amitriptilinoxido estão atualmente autorizados na UE ou serão objeto de procedimentos de autorização na UE no futuro, o CMDh recomenda que os Estados Membros envolvidos e o requerente/titulares das autorizações de introdução no mercado tomem em devida consideração esta posição do CMDh.

Anexo II

**Alterações à Informação do Medicamento do(s) medicamento(s)
autorizado(s) por meio de procedimentos nacionais**

Alterações a incluir nas secções relevantes do Folheto Informativo (novo texto **sublinhado e a negrito**, texto a ser eliminado ~~rasurado~~)

Resumo das Características do Medicamento

- Secção 4.5

A concentração plasmática de amitriptilina pode ser aumentada pelo valproato de sódio e pela valpromida. Recomenda-se assim a monitorização clínica.

- Secção 4.8

A seguinte reação adversa para a classe de sistemas de órgãos (SOC) 'Perturbações do foro psiquiátrico' com uma frequência rara, deve ser emendada da seguinte forma:

alucinações ~~(em doentes esquizofrénicos)~~

- Secção 4.9

Sintomas cardíacos:

... Acidose metabólica, hipocalemia, **hiponatremia**

E na parte sobre sobredosagem em crianças:

As crianças são especialmente suscetíveis a cardiotoxicidade, convulsões e **hiponatremia**.

Folheto Informativo

- Secção 2

Outros medicamentos e amitriptilina

Alguns medicamentos podem afetar a ação de outros medicamentos e isto, por vezes, pode causar efeitos secundários graves.

Informe o seu médico ou farmacêutico se estiver a tomar, ou tiver tomado recentemente outros medicamentos, tais como:

Ácido valpróico

- Secção 4

Raros: podem afetar até 1 em cada 1 000 pessoas

- delírio (especialmente em doentes idosos), alucinações ~~(especialmente em doentes com esquizofrenia)~~,

Anexo III

Calendário para a implementação da presente posição

Calendário para a implementação da presente posição

Adoção da posição do CMDh:	Reunião do CMDh de setembro de 2018
Transmissão às Autoridades Nacionais Competentes das traduções dos anexos da posição:	3 de novembro de 2018
Implementação da posição pelos Estados-Membros (apresentação da alteração pelo titular da Autorização de Introdução no Mercado):	2 de janeiro de 2019