

Anexa I

**Concluzii științifice și motive pentru modificarea condițiilor
autorizației/autorizațiilor de punere pe piață**

Concluzii științifice

Având în vedere raportul de evaluare al PRAC privind Raportul periodic actualizat/Rapoartele periodice actualizate privind siguranța (RPAS) pentru amitriptilină, amitriptilină/amitriptilin-N-oxid, amitriptilin-N-oxid, concluziile științifice sunt următoarele:

În ceea ce privește hiponatremia, într-un studiu retrospectiv recent cu 250 de pacienți (din care 66% în grupul de copii și adolescenți) condus de către Paksu et al. (2014), cele mai frecvente constatări clinice patologice și valori anormale ale analizelor de laborator au fost alterarea stării de conștiință și hiponatremia. Autorii au concluzionat că intoxicația cu amitriptilină ar putea fi asociată cu complicații care pot pune viața în pericol, îndeosebi în grupul de vârstă pediatrică și la pacienți cu hiponatremie, grup în care incidența a fost mai mare. Pe baza acestei analize, a rolului amitriptilinei în cazurile raportate, a evaluării și formulării propuse de unii DAPP, PRAC consideră necesară actualizarea punctului 4.9 al Rezumatului caracteristicilor produsului pentru a adăuga hiponatremia în rândul simptomelor cardiace, precum și a punctului cu informații privind supradozajul la copii.

Halucinațiile sunt o reacție adversă cunoscută la amitriptilină și sunt menționate în RCP. Cu toate acestea, halucinațiile sunt menționate doar ca fiind „asociate pacienților cu schizofrenie”. Pe baza datelor furnizate în prezenta procedură, reiese faptul că nu există un tipar consecvent de raportare a halucinațiilor ca fiind asociate numai pacienților cu schizofrenie. Pe lângă aceasta, toate tipurile de halucinații, vizuale, auditive și de tip mixt, au fost raportate. Prin urmare, informațiile referitoare la medicament ar trebui să fie actualizate pentru a include halucinațiile, dar nu doar asociate pacienților cu schizofrenie.

Constatările studiului din articolul lui Stefan Unterecker et al. sugerează o interacțiune cu relevanță clinică deosebit de importantă între amitriptilină/nortriptilină și acidul valproic, ducând la o creștere a nivelului seric al amitriptilinei/nortriptilinei. În plus, această interacțiune este deja menționată în Stockley's Drug Interactions și în unele informații referitoare la medicament ale anumitor medicamente care conțin acid valproic (de exemplu Depakine). Pe baza celor menționate anterior, informațiile referitoare la medicament ale medicamentelor care conțin amitriptilină trebuie să fie actualizate pentru a include interacțiunea dintre amitriptilină și acidul valproic.

CMDh este de acord cu concluziile științifice formulate de PRAC.

Motive pentru modificarea condițiilor autorizăției/autorizațiilor de punere pe piață

Pe baza concluziilor științifice pentru amitriptilină, amitriptilină/amitriptilin-N-oxid, amitriptilin-N-oxid, CMDh consideră că raportul beneficiu-risc pentru medicamentul/medicamentele care conține/conțin amitriptilină, amitriptilină/amitriptilin-N-oxid, amitriptilin-N-oxid este neschimbat, sub rezerva modificărilor propuse pentru informațiile referitoare la medicament.

CMDh consideră că trebuie modificată/modificate autorizația/autorizațiile de punere pe piață pentru medicamentele care fac obiectul acestei evaluări unice a RPAS. În măsura în care în prezent sunt autorizate în UE și alte medicamente care conțin amitriptilină, amitriptilină/amitriptilin-N-oxid, amitriptilin-N-oxid sau care fac obiectul procedurilor ulterioare de autorizare la nivelul UE, CMDh recomandă ca Statele Membre implicate și Aplicantii/Deținătorii Autorizațiilor de punere pe piață să ia în considerare această concluzie a CMDh.

Anexa II

**Modificări la informațiile referitoare la medicament pentru
medicamentul/medicamentele autorizat/autorizate la nivel național**

Modificări care trebuie incluse la punctele relevante din Informațiile referitoare la medicament (textul nou este subliniat și îngrosat, iar textul șters este tăiat)

Rezumatul caracteristicilor produsului

- Pct. 4.5

Concentrația plasmatică de amitriptilină poate fi crescută de valproatul de sodiu și de valpromidă. Prin urmare, se recomandă monitorizarea clinică.

- Pct. 4.8

Următoarea reacție adversă din cadrul clasificării ASO la „Tulburări psihice” cu o frecvență rară trebuie să fie modificată după cum urmează:

halucinații (~~la pacienții schizofrenici~~)

- Pct. 4.9

Simptome cardiace:

... Acidoză metabolică, hipokaliemie, **hiponatremie**

Și în partea despre supradozajul la copii:

Copiii sunt în special susceptibili la cardiotoxicitate, și crize convulsive și **hiponatremie**.

Prospectul

- Pct. 2

Amitriptilina împreună cu alte medicamente

Unele medicamente pot afecta acțiunea altor medicamente, iar acest lucru poate provoca uneori reacții adverse grave.

Spuneți medicului dumneavoastră sau farmacistului dacă luați sau ați luat recent orice alte medicamente, cum sunt:

acid valproic

- Pct. 4

Rare: pot afecta până la 1 din 1000 persoane

- delir (~~în special la pacienții vârstnici~~), halucinații (~~în special la pacienții cu schizofrenie~~),

Anexa III

Calendarul pentru punerea în aplicare a acestei poziții

Calendarul pentru punerea în aplicare a acestei poziții

Adoptarea poziției CMDh:	Reuniunea CMDh din septembrie 2018
Transmiterea traducerilor anexelor la această poziție către autoritățile naționale competente:	3 noiembrie 2018
Punerea în aplicare a acestei poziții de către statele membre (depunerea variației de către deținătorul autorizației de punere pe piață):	2 ianuarie 2019