

Priloga I

**Znanstveni zaključki in podlaga za spremembo pogojev dovoljenja
(dovoljenj) za promet z zdravilom**

Znanstveni zaključki

Upoštevajoč poročilo Odbora za oceno tveganja na področju farmakovigilance (PRAC) o oceni redno posodobljenih poročil o varnosti zdravila (PSUR) za amitriptilin, amitriptilin/amitriptilinoksid in amitriptilinoksid so bili sprejeti naslednji znanstveni zaključki:

V nedavni retrospektivni študiji (Paksu et al., 2014), v katero je bilo vključenih 250 bolnikov (od tega 66 % v pediatrični skupini), so v zvezi s hiponatriemijo zabeležili, da sta najpogostejša patološka klinična ugotovitev in laboratorijska nenormalnost sprememba zavesti in hiponatriemija. Avtorji so ugotovili, da je zastrupitev z amitriptilinom lahko povezana z življenjsko ogrožajočimi zapleti, zlasti v pediatrični populaciji in pri bolnikih s hiponatriemijo, pri katerih je bila incidenca večja. Na podlagi tega pregleda, vloge amitriptilina v prijavljenih primerih, ocene in predlaganega besedila, ki so ga posredovali nekateri imetniki dovoljenj za promet z zdravilom, odbor PRAC meni, da je treba v posodobitvi poglavja 4.9 povzetka glavnih značilnosti zdravila pri srčnih simptomih in pri informacijah o prevelikih odmerkih pri otrocih dodati hiponatriemijo..

Halucinacije so znani neželeni učinek amitriptilina in so v povzetku glavnih značilnosti zdravila navedene le v povezavi z bolniki s shizofrenijo. Na podlagi podatkov, predloženih v sedanjem postopku, se zdi, da ni stalnega vzorca, ki bi povezoval prijavljene halucinacije samo z bolniki s shizofrenijo. Poleg tega so opisane vse vrste halucinacij, vizualne, slušne in mešane. Zato je treba informacije o zdravilu posodobiti, tako da bodo vključevale halucinacije, vendar ne samo pri bolnikih s shizofrenijo.

Ugotovitve študije, opisane v članku Stefan Unterecker et al., kažejo na klinično zelo pomembno interakcijo med amitriptilin/nortriptilinom in valprojsko kislino, ki vodi do zvišanja ravni amitriptilina/nortriptilina v serumu. Poleg tega je ta interakcija že omenjena v Stockleyevih interakcijah zdravil in v informacijah o zdravilu nekaterih zdravil, ki vsebujejo valprojsko kislino (npr. Depakine). Na podlagi navedenega je treba posodobiti informacije o zdravilih, ki vsebujejo amitriptilin, tako, da se vključi interakcijo med amitriptilinom in valprojsko kislino.

Skupina CMDh se strinja z znanstvenimi zaključki odbora PRAC.

Podlage za spremembe pogojev dovoljenja za promet z zdravilom

Na podlagi znanstvenih zaključkov za amitriptilin, amitriptilin/amitriptilinoksid in amitriptilinoksid skupina CMDh meni, da je razmerje med koristjo in tveganjem zdravil(-a), ki vsebuje(-jo) amitriptilin, amitriptilin/amitriptilinoksid in amitriptilinoksid nespremenjeno ob upoštevanju predlaganih sprememb v informacijah o zdravilu.

Skupina CMDh je sprejela stališče, da je potrebna sprememba dovoljenja (dovoljenj) za promet z zdravili, ki so zajeta v to enotno oceno PSUR. Če so dovoljenje za promet v EU pridobila tudi druga zdravila, ki vsebujejo amitriptilin, amitriptilin/amitriptilinoksid ali amitriptilinoksid, ali če bodo taka zdravila v prihodnje predmet postopkov za pridobitev dovoljenja za promet v EU, skupina CMDh priporoča, da zadevne države članice in predlagatelji/imetniki dovoljenj za promet s temi zdravili ustrezno upoštevajo to stališče.

PRILOGA II

**Spremembe informacij o zdravilu za zdravila, ki so pridobila dovoljenje(-a)
za promet po nacionalnem postopku**

Spremembe, ki jih je treba vključiti v ustrezna poglavja informacij o zdravilu (novo besedilo je podčrtano in označeno krepko, izbrisano besedilo je prečrtano)

Povzetek glavnih značilnosti zdravila

- Poglavje 4.5

Natrijev valproat in valpromid lahko povečata plazemsko koncentracijo amitriptilina, zato je priporočeno klinično spremljanje.

- Poglavje 4.8

Naslednji neželeni učinek v okviru organskega sistema "Psihiatrične motnje" s pogostnostjo "redki" je treba spremeniti, kot sledi:

halucinacije (~~pri bolnikih s shizofrenijo~~)

- Poglavje 4.9

Srčni simptomi:

... metabolna acidoza, hipokaliemija, **hiponatriemija**.

Del, povezan s prevelikimi odmerki pri otrocih:

Za kardiotoksičnost, in epileptične napade in **hiponatriemijo** so dovzetni predvsem otroci.

Navodilo za uporabo

- Poglavje 2

Druga zdravila in amitriptilin

Nekatera zdravila lahko vplivajo na delovanje drugih zdravil, kar lahko včasih povzroči resne neželene učinke.

Obvestite zdravnika ali farmacevta, če jemljete ali ste pred kratkim jemali katero koli drugo zdravilo, kot so:

valprojska kislina

- Poglavje 4

Redki: pojavijo se lahko pri največ 1 od 1.000 bolnikov

- delirij (zlasti pri starejših bolnikih), halucinacije (~~(zlasti pri bolnikih s shizofrenijo)~~) ...

PRILOGA III

Časovnica za uveljavitev tega stališča

Časovnica za uveljavitev tega stališča

Sprejetje stališča skupine CMDh:	Zasedanje skupine CMDh september 2018
Posredovanje prevodov prilog k stališču pristojnim nacionalnim organom:	3. november 2018
Uveljavitev stališča v državah članicah (predložitev spremembe s strani imetnika dovoljenja za promet z zdravilom):	2. januar 2019