

Bilaga I

**Vetenskapliga slutsatser och skäl till ändring av villkoren för godkännande
för försäljning**

Vetenskapliga slutsatser

Med hänsyn till utredningsrapporten från kommittén för säkerhetsövervakning och riskbedömning av läkemedel (PRAC) gällande den periodiska säkerhetsuppdateringen (de periodiska säkerhetsuppdateringarna) (PSUR) för amitriptylin, amitriptylin/amitriptylinoxid, amitriptylinoxid dras följande vetenskapliga slutsatser:

I en nyligen genomförd retrospektiv studie om hyponatremi med 250 patienter (66 % i den pediatrika gruppen) av Paksu et al. (2014) var det vanligaste patologiska kliniska fyndet och den vanligaste laboratorieavvikelsen medvetandepåverkan och hyponatremi. Författarna kom till slutsatsen att amitriptylinförgiftning kan förknippas med livshotande komplikationer, främst i den pediatrika åldersgruppen och hos patienter med hyponatremi i vars grupp incidensen var högre. Baserat på denna granskning, amitriptylins roll i de rapporterade fallen, bedömningen och den föreslagna ordalydelsen som har tillhandahållits av vissa av innehavarna av godkännande för försäljning, anser PRAC att avsnitt 4.9 i produktresumén måste uppdateras genom att hyponatremi läggs till i hjärtsymtomen och i avsnittet med information om överdosering hos barn.

Hallucinationer är en känd biverkning vid användning av amitriptylin, vilket nämns i produktresumén. Hallucinationer nämns dock endast som förknippade med "patienter med psykos". Data från den aktuella proceduren tyder på att det inte finns något återkommande mönster som indikerar att rapporterade hallucinationer endast förknippas med patienter med psykos. Dessutom förekommer alla typer av hallucinationer, dvs. både syn- och hörselhallucinationer och en blandning av båda. Därför bör produktinformationen uppdateras så att hallucinationer omnämns, men inte enbart i samband med patienter med psykos.

Fynden från studien i artikeln av Stefan Unterecker et al. tyder på en kliniskt sett mycket relevant interaktion mellan amitriptylin/nortriptylin och valproinsyra som leder till ökande serumkoncentrationer av amitriptylin/nortriptylin. Dessutom omnämns denna interaktion redan i Stockleys Drug Interactions och i produktinformationen till vissa läkemedel som innehåller valproinsyra (t.ex. Depakine). Baserat på ovanstående information bör produktinformationen till läkemedel som innehåller amitriptylin uppdateras så att interaktionen mellan amitriptylin och valproinsyra inkluderas.

CMD(h) instämmer i PRAC:s vetenskapliga slutsatser.

Skäl att ändra villkoren för godkännande för försäljning

Baserat på de vetenskapliga slutsatserna för amitriptylin, amitriptylin/amitriptylinoxid, amitriptylinoxid anser CMD(h) att nytta-riskförhållandet för läkemedlet (läkemedlen) som innehåller amitriptylin, amitriptylin/amitriptylinoxid, amitriptylinoxid är oförändrat under förutsättning att de föreslagna ändringarna görs i produktinformationen.

CMD(h) anser att godkännandena för försäljning av produkter som omfattas av denna PSUR-bedömning ska ändras. I den mån ytterligare läkemedel som innehåller amitriptylin, amitriptylin/amitriptylinoxid, amitriptylinoxid för närvarande är godkända i EU eller genomgår framtida godkännandeförfaranden i EU, rekommenderar CMD(h) att berörd medlemsstat och sökanden/innehavare av godkännande för försäljning tar hänsyn till denna ståndpunkt.

Bilaga II

**Ändringar i produktinformationen till det nationellt godkända läkemedlet
(de nationellt godkända läkemedlen)**

Ändringar som ska inkluderas i berörda avsnitt i produktinformationen (ny text understruken och i fetstil, borttagen text ~~genomstruken~~)

Produktresumé

- Avsnitt 4.5

Natriumvalproat och valpromid kan öka amitriptylinkoncentrationen i plasma. Klinisk övervakning rekommenderas därför.

- Avsnitt 4.8

Följande biverkning i organklassen "psykiska störningar" med frekvensen sällsynt ska ändras enligt följande:

hallucination (~~hos patienter med psykos~~)

- Avsnitt 4.9

Hjärtsymtom:

... Metabol acidosis, hypokalemi, hyponatremi

Och i stycket om överdosering hos barn:

Barn är särskilt känsliga för hjärttoxicitet, ~~och~~ krampanfall och hyponatremi.

Bipacksedel

- Avsnitt 2

Andra läkemedel och amitriptylin

Vissa läkemedel kan påverka effekten av andra läkemedel och detta kan ibland orsaka allvarliga biverkningar.

Tala om för läkare eller apotekspersonal om du tar eller nyligen har tagit andra läkemedel som:

valproinsyra (valproat)

- Avsnitt 4

Sällsynta: kan förekomma hos upp till 1 av 1000 användare

- delirium, som är ett tillstånd med t.ex. sänkt medvetenhet, förvirring eller verklighetsförlust (hos äldre patienter), eller hallucinationer (~~särskilt hos patienter med psykos~~)

Bilaga III

Tidtabell för implementering av detta ställningstagande

Tidtabell för implementering av detta ställningstagande

Antagande av CMD(h):s ställningstagande:	September 2018 CMD(h)-möte
Överföring av översättningarna av ställningstagandets bilagor till nationella behöriga myndigheter:	3 november 2018
Medlemsstaternas implementering av ställningstagandet (inlämning av ändringen från innehavaren av godkännande för försäljning):	2 januari 2019